

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE  
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ DE BLIDA 1



FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

RHABDOMYOLYSE ET INSUFFISANCE RÉNALE AIGUE  
CHEZ LES PATIENTS POLYTRAUMATISÉS

Thèse d'exercice de fin d'études  
Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie  
Session JUILLET 2022

Soutenue par :

- BOUZIANI Madina
- GUITOUN Khaoula

Membres du jury :

- Président : Pr ABDI S, professeur en biochimie. Chef de service du laboratoire central. Hôpital Frantz Fanon. CHU Blida.
- Examineur : Pr AMZIANE B, maitre de conférences A en réanimation. Hôpital Douira. CHU Blida.
- Examineur : Dr GHUELAI F, maitre assistante en réanimation. Hôpital Frantz Fanon. CHU Blida.
- Encadreur : Pr BENNOUAR S, Maitre de conférences B en biochimie. Hôpital Frantz Fanon. CHU Blida.
- Encadreur : Pr BACHIR CHERIF A, professeur en médecine interne. Chef de service de médecine interne. Hôpital Frantz Fanon. CHU Blida.

## Remerciement

Louange et remerciements à Allah, le tout puissant qui nous a donné l'aide, la patience, le courage et la volonté durant toutes ces années d'étude et nous a permis d'accomplir ce modeste travail.

Nos sincères remerciements à notre Encadreur de mémoire, **Dr. S. BENNOUAR** d'avoir accepté de diriger ce travail. Nous vous remercions particulièrement pour votre patience, votre disponibilité et votre encouragement.

Nos plus sincères remerciements au chef de service du laboratoire central **Professeur ABDI** pour son accueil dans son service, ainsi qu'à tous le personnel du laboratoire des UMC qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Nous remercions également le chef de service des UMC **Dr. BOUDEHDIR** pour nous avoir accordé un stage dans son service sans lequel notre mémoire n'aurait pu être réalisé.

Nous tiendrons à remercier chaleureusement les membres de jury :

À **Pr ABDI. S** c'est un honneur pour nous que vous acceptiez de présider le jury de notre soutenance. Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et notre profond respect.

Aux honorables membres de jury **Pr Amziane. B** et **Dr Ghuelai. F**  
Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'examiner ce rapport à sa juste valeur.

Nous serons ravis de vos remarques et suggestions, qui contribueront à l'amélioration de ce travail.

## Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

À mes chers parents, ma mère **Lalia** et mon père **Omar** qui m'ont soutenu  
tout au long de mon parcours.

Vous m'avez toujours apporté amour, courage, aide et bienveillance.

Je vous remercie pour tous les sacrifices que vous avez déployé pour mon  
éducation et mon instruction.

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai  
toujours eu pour vous.

Que Dieu vous protège et vous garde pour moi.

À mon défunt grand-père et ma défunte grand-mère qui n'assisteront pas à  
ma réussite, je ne vous oublierai jamais, paix à vos âmes.

À ma grande sœur et à mon petit frère, je vous souhaite beaucoup de  
réussite et de bonheur.

À ma grand-mère et à mes deux chères tantes, votre soutien et votre  
encouragement comptent beaucoup pour moi.

À mes enseignants pour leur patience et leur dévouement.

**Madina...**

## Dédicaces

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste travail de fin d'étude à mes chers parents ; qui ont sacrifié leur vie pour ma réussite et m'ont éclairé le chemin par leurs conseils judicieux.

J'espère qu'un jour,

Je pourrai leurs rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que dieu leur prête bonheur et longue vie.

Je dédie aussi ce travail à mes frères et ma sœur, mes neveux, ma nièce, ma familles, mes amis,

Tous mes professeurs qui m'ont enseigné

Et à tous ceux qui me sont chers.

**Khaoula...**

# TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES	II
TABLE DES MATIÈRES	III
LISTE DES TABLEAUX	IX
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XII
Introduction .....	1

## PARTIE THÉORIQUE :

<b>Chapitre 1 : La rhabdomyolyse .....</b>	<b>6</b>
1 Définition.....	5
2 Étiologies .....	5
3 Mécanisme de la lyse musculaire.....	7
4 Conséquences de la lyse musculaire .....	9
5 Diagnostic et perturbations biologiques de la rhabdomyolyse .....	10
5.1 Créatine phosphokinase (CPK).....	10
5.2 Myoglobine .....	11
5.3 Hyperkaliémie .....	11
5.4 Calcium.....	11
5.5 Hyperphosphatémie .....	12
5.6 Acide urique .....	12
5.7 Urée/Créatinine ratio .....	12
5.8 Anhydrase carbonique (AC) III.....	12
5.9 Numération globulaire complète (FNS), exploration de coagulation et albumine sérique .....	13
5.10 Autres élévations enzymatiques.....	13
<b>Chapitre 2 : Insuffisance rénale aigu.....</b>	<b>15</b>
1 Définition.....	16
2 Classification de l'IRA.....	16
3 Rappel physiopathologique et étiologies .....	16
4 Principaux types d'IRA .....	19
4.1 Insuffisance rénale aigu obstructive (post-rénale) .....	19
4.2 Insuffisance rénale aigu fonctionnelle (pré-rénale).....	20
4.3 Insuffisance rénale aigu lésionnelle (organique) .....	21

4.3.1	Agressions rénales d'origine systémique (nécrose tubulaire aigue) ....	22
4.3.2	Atteintes rénales spécifiques .....	23
5	Diagnostic de l'IRA.....	25
5.1	Le débit urinaire .....	25
5.2	La créatinine sérique .....	26
5.3	L'urée plasmatique.....	27
5.4	La NGAL (neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin).....	27
5.5	La cystatine C.....	28
5.6	L'ionogramme sanguin.....	28
5.7	La gazométrie artérielle.....	29
	<b>Chapitre 3 : Rhabdomyolyse et insuffisance rénale aigue.....</b>	<b>30</b>
1	Physiopathologie de l'insuffisance rénale aigue au cours de la rhabdomyolyse.....	31
1.1	Vasoconstriction intra rénale et stress oxydant .....	31
1.2	Toxicité tubulaire rénale.....	31
1.3	Obstruction tubulaire rénale .....	32
1.4	Inflammation rénale .....	32
2	Diagnostic et suivi biologique de l'IRA au cours de la rhabdomyolyse .....	34
3	Épidémiologie de l'IRA secondaire à une rhabdomyolyse .....	34
4	Prédiction du risque d'IRA au cours de la rhabdomyolyse.....	35
4.1	McMahon Score .....	36
5	Prise en charge thérapeutique.....	37
5.1	Les solutés de remplissage vasculaire .....	37
5.2	Le traitement diurétique.....	38
5.3	La dialyse .....	39
5.4	La chirurgie .....	40
5.5	L'antibiothérapie.....	41
5.6	Oxygénothérapie hyperbare.....	41
5.7	La thérapie anti-oxydante.....	41
6	Pronostic de l'IRA au cours de la rhabdomyolyse.....	42

## PARTIE PRATIQUE

1	Objectifs.....	45
1.1	Objectif principal.....	45
1.2	Objectifs secondaires.....	45
2	Méthodes.....	46
2.1	Type et cadre de l'étude.....	46
2.2	Population.....	46
2.3	Méthode de travail.....	46
2.3.1	Recueil des données.....	46
2.3.2	Renseignements cliniques.....	48
2.3.3	Mesure au laboratoire :.....	50
2.3.4	Analyses statistiques.....	55
3	Résultats.....	57
3.1	Analyse descriptive.....	57
3.1.1	Population.....	57
3.1.2	Données démographiques.....	57
3.1.2.1	Répartition des patients en fonction du sexe.....	57
3.1.2.2	Répartition des patients en fonction de l'âge.....	57
3.1.2.3	Répartition selon le motif d'hospitalisation.....	58
3.1.2.4	Répartition selon le service.....	58
3.1.3	Données cliniques.....	59
3.1.3.1	Type de traumatisme (diagnostic).....	59
3.1.3.2	Les antécédents médicaux personnels.....	59
3.1.3.3	Paramètres cliniques.....	60
3.1.3.4	Signes cliniques.....	60
3.1.4	Bilans biologiques à l'admission.....	61
3.1.4.1	Marqueurs de lyse musculaire et cellulaire.....	61
3.1.4.2	Bilan rénale.....	61
3.1.4.3	Bilan hépatique.....	62
3.1.4.4	Bilan lipidique.....	62
3.1.4.5	La glycémie.....	62
3.1.4.6	Marqueur de l'inflammation.....	62
3.1.4.7	Albuminémie, protidémie et Calcémie.....	63
3.1.4.8	Marqueur de la fonction cardiaque.....	63
3.1.4.9	Ionogramme sanguin.....	63
3.1.4.10	Gazométrie.....	63

3.1.4.11	Numération de la formule sanguine (FNS).....	63
3.1.5	Score Mc Mahon.....	64
3.1.6	Prise en charge thérapeutique.....	64
3.1.7	Évolution et pronostic .....	65
3.2	Étude analytique.....	66
3.2.1	IRA et facteurs de risque prédictifs de sa survenue :.....	66
3.2.1.1	Comparaison des caractéristiques générales des patients avec et sans IRA :.....	66
3.2.1.2	Recherche des facteurs de risque prédictifs du IRA: .....	67
3.2.1.3	Recherche de facteurs de risque prédictifs de la mortalité.....	73
4	Discussion.....	78
5	Conclusion .....	84
BIBLIOGRAPHIE .....		85
ANNEXES.....		91

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
<b>Partie théorique :</b>	
Tableau 01 : Causes de la rhabdomyolyse. ....	5
Tableau 02 : Résumé des changements biochimiques dans la rhabdomyolyse.....	13
Tableau 03 : Classification de l'IRA selon les critères KDIGO.....	16
<b>Partie pratique :</b>	
Tableau 04: Moyenne et écart type de l'âge de notre population. ....	58
Tableau 05: Répartition des patients selon le type du traumatisme. (n= 64).....	59
Tableau 06: Répartition des antécédents médicaux dans notre série. ....	59
Tableau 07: Moyenne et écart type des paramètres cliniques de notre série. ....	60
Tableau 08: Répartition des patients en fonction de l'état de conscience estimé selon l'échelle de Glasgow.....	60
Tableau 09: Moyenne et écart type des paramètres de lyse cellulaire dans notre série. ....	61
Tableau 10: Moyenne et écart type de la créatininémie et de l'urée plasmatiques dans notre série.....	61
Tableau 11: Moyenne et écart type des paramètres du bilan hépatique dans notre série. ....	62
Tableau 12: Moyenne et écart type de la cholestérolémie et de la triglycéridémie dans notre série.....	62
Tableau 13: Moyenne et écart type de la glycémie dans notre série. ....	62
Tableau 14: Moyenne et écart type de la CRP dans notre série.....	62
Tableau 15: Moyenne et écart type de l'albuminémie, la protidémie et la calcémie dans notre série.....	63
Tableau 16: Moyenne et écart type de la troponine dans notre série.....	63
Tableau 17: Moyenne et écart type des paramètres de l'ionogramme sanguin dans notre série. ....	63
Tableau 18: Moyenne et écart type des paramètres de la gazométrie dans notre série. ....	63
Tableau 19: Moyenne et écart type des paramètres de l'FNS dans notre série. ....	63
Tableau 20 : Répartition des patients de notre série selon le score McMahan. ....	64
Tableau 21: La mortalité des patients de notre série. (n=65) .....	65
Tableau 22: Développement de l'IRA chez les patients de notre série.....	65

Tableau 23: Développement d'une complication cardiaque chez les patients de notre série. (n=61).....	65
Tableau 24: Caractéristiques générales des patients avec et sans IRA.....	66
Tableau 25 : Caractéristiques cliniques des patients avec et sans IRA :.....	66
Tableau 26 : traitements pris par les patients avec et sans IRA : .....	67
Tableau 27 : Caractéristiques biocliniques des patients avec et sans IRA: .....	69
Tableau 28 : AUC de biomarqueurs prédictives de l'IRA .....	73
Tableau 29: Cut-offs et performances diagnostiques de biomarqueurs prédictives de l'IRA.....	73
Tableau 30: AUC des biomarqueurs prédictifs de la mortalité : .....	76
Tableau 31: Cut-offs et performances diagnostiques des biomarqueurs prédictifs de la mortalité : .....	77

# LISTE DES FIGURES

Figure	Page
<b>Partie théorique :</b>	
Figure 01 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le syndrome de la rhabdomyolyse. ....	8
Figure 02. Composantes de l'hémodynamique glomérulaire.....	18
Figure 03. Graphique représentant les principaux types de l'IRA.....	19
Figure 04. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'insuffisance rénale aiguë après rhabdomyolyse. ....	33
Figure 05. Nécrose tubulaire aiguë après une rhabdomyolyse. ....	34
Figure 06. Aponévrotomie de décharge lors d'un syndrome de loges. ....	40
Figure 07: Algorithme en 3h pour l'inclusion et l'exclusion d'un NSTEMI.....	51
Figure 08: Algorithme en 2h pour l'inclusion et l'exclusion d'un NSTEMI.....	52
<b>Partie pratique</b>	
Figure 09 : Répartition de la population en fonction du sexe.....	57
Figure 10: Répartition de la population en fonction du motif d'hospitalisation. ...	58
Figure 11: Répartition de la population en fonction du service. ....	59
Figure 12: Principaux signes cliniques présentés par les patients. ....	61
Figure 13: Principaux traitements administrés aux patients au cours de leur hospitalisation.....	65
Figure 14: Courbe ROC illustrant les sensibilités et spécificités des différentes des différentes valeurs du score McMahan.....	72
Figure 15: Courbe ROC illustrant les sensibilités et spécificités des différentes valeurs de la créatininémie. ....	72
Figure 16: Courbe ROC illustrant les sensibilités et spécificités des différents taux des globules blancs.....	73
Figure 17 : Courbe de survie des patients avec et sans IRA. ....	74
Figure 18: Courbe ROC illustrant la sensibilité et la spécificité des différentes valeurs du score McMahan. ....	75
Figure 19: Courbe ROC illustrant la sensibilité et la spécificité des différents taux de globules blancs. ....	76

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC : Anhydrase carbonique	ADH : Hormone antidiurétique
ADP : Adenosine di-phosphate	AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens
AKI : Acute kidney injury	AKIN : Acute Kidney Injury Network
ALAT : Alanine amino6transférase.	ASAT : Aspartate amino-transférase.
ATA: Atmosphère absolue	ATDP : Acidose tubulaire distale primitive
ATP : Adénosine triphosphate	AUC : aire sous la courbe
CHU : Centre hospital-universities	CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée
CMV : CytomégaloVirus.	CPK : Créatine phospho-kinase
CPK-MM : Créatine phospho-kinase musculaire	CRP : Protéine C réactive
DCPS : Diclorophénol sulfonate	DFG : Débit de filtration glomérulaire
DRESS : Drug Induced Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome	EBV : Virus d'Epstein-Barr.
ECBU : Examen cyto bactériologique des urines	EDTA : Acide éthylène-di-amine-tétra-acétique
EPO : Érythropoïétine	ESC : Société européenne de cardiologie
FC : Fréquence cardiaque	FNS : Formule de numération sanguine
FR : Fréquence respiratoire	γGT: Gamma-glutamyl transférase
GLDH : Glutamate déshydrogénase	GNRP : Glomérulonéphrite rapidement progressive
HCT : Hématocrite	HES : Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine
HGB : Hemoglobine	HIF : HIF-1 : Facteur-1 inductible par l'hypoxie.
HK : Hexokinase	HSV : Virus de l'herpès simplex.
HTA : Hypertension artérielle	IC : Intervalle de confiance
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	IL-1 : Interleukine-1.
IL-12 : Interleukine-12.	IL6 : Interleukine-6.
IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons	IRA : Insuffisance rénale aigue
ISE : Électrode sélective aux ions	ISS : Injury Severity Score

IV: Intraveineuse	IY: Indice de Youden
KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcome	LBA : Liquide broncho-alvéolaire
LDH : Lactate déshydrogénase	LYM : Lymphocytes
MCV : Volume globulaire moyen	MDH: Malate déshydrogénase
MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease	MIF : Inhibiteur de la migration macrophagique.
MXD : Monocytes	NADH : Hydrure de nicotinamide adénine di-nucléotide
NADP : Nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate	NEUT : Neutrophiles
NF-Kb : Facteur-kappa nucléaire	NGAL : Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
NLR : Rapport neutrophiles lymphocytes	NO : Monoxyde d'azote
NTA : Nécrose tubulaire aigue	OHB : Oxygénothérapie hyperbare
PAD : Pression artérielle diastolique	PAL : Phosphatase alcaline
PAM : Pression artérielle moyenne	PAS : Pression artérielle systolique
pH : Potentiel d'hydrogène	PLT : Plaquettes
PNF : Pression nette de filtration	POD : Peroxydase
PTH : Hormones parathyroïdienne	PTT : Purpura thrombotique thrombocytopénique
RBC : Red blood cells	RIFLE : Risk, Injury, Failure; Loss, End-Stage Renal
ROS : Espèces réactives d'oxygène	SCA : Syndrome coronarien aigu
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue	SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SGOT : Sérum Glutamo-oxaloacetate Transférase.	TGO : Transaminase glutamate-oxaloacétate
TGP : Transaminase glutamate-pyruvate	TP : Taux de prothrombine
TRR : Thérapie de remplacement rénale	UV : Ultra-violet
VES : volume d'éjection systolique	VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
WBC : White blood cells	

# Introduction

## Introduction

La rhabdomyolyse est un syndrome clinico-biologique, de causes traumatiques, ischémiques, pharmaceutiques, toxiques, métaboliques ou infectieuses des cellules musculaires squelettiques qui influent sur l'intégrité de la membrane plasmique (sarcolemme) et qui entraînent la libération de matières intracellulaires toxiques dans la circulation systémique(1). Les causes de la rhabdomyolyse sont divisées en héréditaires et acquises. Les causes héréditaires sont principalement liées à un déficit d'enzymes qui participent au catabolisme de différentes macromolécules d'énergie (p. ex., glucides, lipides), la cause la plus fréquente dans cette catégorie est la maladie de McArdle (1). Les causes acquises sont classées comme traumatiques et non traumatiques. Les traumatismes, comme le syndrome d'écrasement, les accidents, les catastrophes naturelles ou l'exercice intense, provoquent des lésions musculaires directes et la rupture du sarcolemme (1). Les causes non traumatiques comprennent l'abus d'alcool, les médicaments (p. ex., statines, amphétamines, antipsychotiques, diurétiques), les crises d'épilepsie et le coma (1).

Malgré la grande diversité de l'étiologie de la rhabdomyolyse, la voie pathogène finale est commune et comprend une augmentation du calcium ionisé libre dans le cytoplasme (sarcoplasme) (1). L'augmentation du calcium cytoplasmique initie un réseau complexe de processus intracellulaires, tels que l'activation de la phospholipase A2, la contraction prolongée des cellules musculaires, le dysfonctionnement mitochondrial, et la production d'espèces réactives d'oxygène, qui finissent par endommager les cellules musculaires et par libérer diverses substances (p. ex., myoglobine, créatine phospho-kinase, potassium, acides organiques et autres enzymes et électrolytes) dans la circulation systémique, entraînant ainsi la manifestation clinique de la rhabdomyolyse(1). En général, la rhabdomyolyse se manifeste par une douleur musculaire, une faiblesse et une urine brun rougeâtre causée par la myoglobinurie. Néanmoins, plus de la moitié des patients ne signalent pas de symptômes musculaires(1,2). Dans les cas plus graves de rhabdomyolyse, des symptômes généraux, tels que malaise, fièvre, tachycardie, nausées et vomissements, peuvent également survenir(1). La gravité de la rhabdomyolyse varie d'une augmentation asymptomatique de la créatine phospho-kinase à de lourdes complications, comme l'insuffisance rénale aiguë (IRA) qui menace le pronostic à court et moyen terme, ceci est dû à la néphrotoxicité de la myoglobine libérée au niveau de la circulation systémique (1–3).

Même si les patients atteints de rhabdomyolyse sont aisément identifiés dans certains contextes cliniques et éventuellement grâce à l'élévation des enzymes musculaires créatine-phospho kinase (CPK), l'incidence de la rhabdomyolyse dans la population générale est variable et méconnue, expliquée par des contextes pathologiques très différents dans lesquels se produit cette rhabdomyolyse, notamment parce que les formes modérées peuvent être asymptomatiques et en raison de l'exposition variable des populations aux risques (par exemple : les accidents, les séismes).(1,2)

Dans cette étude, nous avons effectué une analyse prospective des données de patients atteints de rhabdomyolyse post traumatique pour mieux comprendre l'épidémiologie de l'atteinte rénale liée à la rhabdomyolyse et dans l'objectif de déterminer l'incidence de l'insuffisance rénale au cours de la rhabdomyolyse post traumatique.

## Première partie

### Revue de la littérature

# Chapitre 1 :

## Rhabdomyolyse

## 1 Définition

La rhabdomyolyse correspond à un syndrome clinico-biologique dû à la lyse des fibres musculaires squelettiques, ce qui entraîne un relargage du contenu myocytaire dans la circulation sanguine(3).

Ce syndrome peut être déclenché par de nombreux facteurs ; traumatiques par exemple (trauma/compression musculaire) mais aussi des facteurs non traumatiques (l'ingestion de drogues ou médicaments, une infection virale ou bactérienne, des désordres métaboliques ou encore une myopathie...)(4,5).

Les formes sévères se rencontrent le plus souvent au cours de compressions musculaires, de traumatismes périphériques sévères, d'ischémie de membre ou d'effort important(4,5).

Une rhabdomyolyse peut aller d'une élévation asymptomatique de la créatine kinase sérique (CPK) ou une faiblesse avec douleur musculaire aux anomalies électrolytiques potentiellement mortelles avec une insuffisance rénale aiguë qui peut menacer le pronostic vital ce qui nécessite une prise en charge particulière(4,5).

## 2 Étiologies

La rhabdomyolyse est une entité potentiellement fatale qui peut être déclenchée par une multitude de facteurs (tableau. 1).

Les étiologies les plus courantes, rapportées dans la littérature médicale sont classées avec leur mécanisme de lésion (hypoxique, physique, chimique et biologique )(4).

**Tableau 1 : Causes de la rhabdomyolyse(6).**

Traumatisme, compression, ischémie	Crush syndrome (syndrome de compression)
	Syndrome des loges
	Immobilisation prolongée
	Accidents électriques par haute tension
	Brûlures au troisième degré
	Occlusions vasculaires
Effort physique	Activité sportive excessive
	Crises convulsives

	Syndrome de sevrage alcoolique
	Agitation psychomotrice
Infections	Influenza A et B, virus Coxsackie, EBV, CMV, HSV, VIH, virus parainfluenza, échovirus, adénovirus, virus du Nil occidental
	Légionnelles, klebsielles, salmonelles, streptocoques, - Francisella tularensis, Staphylococcus aureus, leptospires, mycoplasmes, Escherichia coli, clostridies
	Malaria falciparum
	Infections fongiques
Températures extrêmes	Coup de chaleur
	Hyperthermie maligne
	Syndrome neuroleptique malin
	Hypothermie
Médicaments	Statines et fibrates
	Neuroleptiques
	Antidépresseurs
	Hypnotiques
	Anesthésiques
	et autres
Toxines	Alcool
	Cocaïne, héroïne, amphétamines
	Venins de serpents et d'insectes

Troubles métaboliques	Hypokaliémie
	Hypophosphatémie
	Hypocalcémie
	Hyponatrémie
	Acidocétose diabétique
	Hyperglycémie hyperosmolaire
	Hypothyroïdie et hyperthyroïdie
Anomalies génétiques	Anomalie enzymatique relative à • glyco(géno)lyse • métabolisme des lipides • métabolisme des purines, myopathies
	Déficit en myoadénylate désaminase
	et autres
Maladies auto-immunes	Polymyosite
	Dermatomyosite
Idiopathique	

### 3 Mécanisme de la lyse musculaire

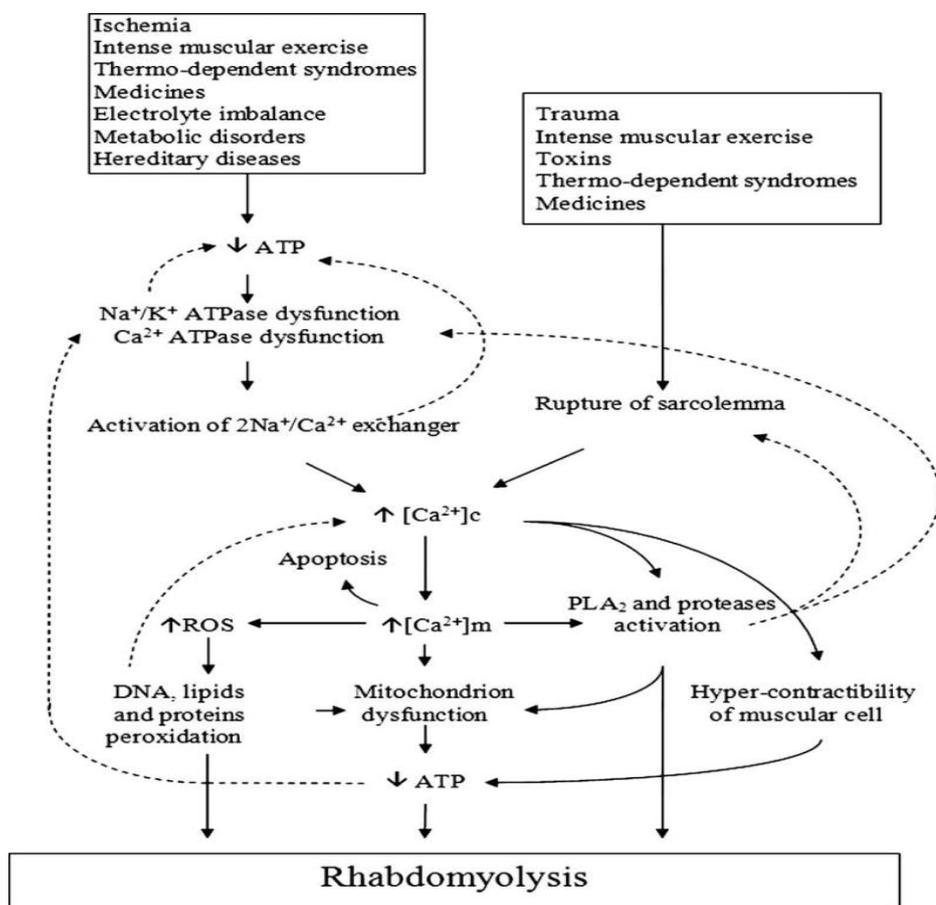
La survenue d'une rhabdomyolyse résulte d'une altération directe de l'intégrité de la membrane myocytaire (trauma, compression) et/ou d'une faillite énergétique musculaire (exercice, ischémie, toxique), qui provoque un déséquilibre entre les apports et les besoins musculaires en oxygène(7).

En physiologie, la concentration de calcium sarcoplasmique musculaire est faible et augmente (en provenance du réticulum sarcoplasmique) lors de l'initiation de la contraction musculaire, favorisant ainsi l'interaction de l'actine et de la myosine en inhibant la tropomyosine(7).

Dans le cas d'une rhabdomyolyse provoquée par une altération de la membrane du sarcolemme suite à un traumatisme ; une entrée de calcium se produit dans la cellule musculaire. Dans le cas d'un mécanisme par déplétion en ATP occasionnée par une compression musculaire ou une hypoxie (interruption des apports en oxygène), il se

produit alors une dysfonction des pompes membranaires ATP dépendantes, notamment la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , qui entraîne une augmentation de la concentration de sodium intracellulaire, qui active la pompe  $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , et qui augmente à son tour la concentration intracellulaire de calcium. Cette augmentation soutenue de calcium intracellulaire est à l'origine d'une contraction musculaire permanente en pérennisant l'interaction actine-myosine qui favorise à son tour la déplétion en ATP(7).

L'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire active par ailleurs un certain nombre de protéines calcium dépendantes qui contribuent à la destruction cellulaire (protéases, phospholipases) et aggravent la lyse musculaire(7).



**Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le syndrome de la rhabdomyolyse.**

La diminution de la production d'ATP et la rupture du sarcolemme augmentent le calcium cytoplasmique ionisé libre et le calcium mitochondrial. L'augmentation du calcium déclenche un réseau complexe de cascades intracellulaires en aval menant à la rhabdomyolyse et, par conséquent, le rejet de substances intracellulaires toxiques dans

le fluide extracellulaire.  $[Ca^{2+}]_c$  : cytoplasmique  $Ca^{2+}$ ,  $[Ca^{2+}]_m$  : mitochondrial  $Ca^{2+}$ , ROS : espèces réactives d'oxygène, PLA2 : phospholipase A2, - - - : rétroaction(5).

#### 4 Conséquences de la lyse musculaire

Les conséquences cliniques et biologiques de la rhabdomyolyse sont expliquées par la fuite du matériel intracellulaire musculaire vers la circulation sanguine(7).

Les muscles squelettiques comptent pour 40 % de la masse corporelle(7).

Le milieu intracellulaire est riche en potassium (concentration de 100-140 mmol.l-1), raison pour laquelle la rhabdomyolyse peut rapidement entraîner une hyperkaliémie menaçante pour la fonction électrique cardiaque(7).

La rhabdomyolyse peut également s'accompagner d'une hyperphosphorémie qui peut précipiter avec le calcium au sein des tissus. La captation du calcium par les muscles lésés peut entraîner une hypocalcémie(7).

La rupture de l'intégrité des cellules musculaires provoque également un relargage de nombreuses protéines musculaires. Parmi lesquelles, figure la créatine phospho-kinase (CPK), enzyme métabolique de 82 kDa qui catalyse la transformation de la créatine en phospho-créatine en consommant une molécule d'ATP. La myoglobine, est également relarguée au cours de la rhabdomyolyse, il s'agit d'une métalloprotéine de stockage de l'oxygène intracellulaire de 17 kDa, elle est filtrée au niveau glomérulaire, ce qui permet son passage au niveau des tubules rénaux où elle peut exercer sa toxicité tubulaire(7).

D'autres protéines intracellulaires telles que l'ASAT (aspartate amino-transférase), l'ALAT (alanine amino-transférase) et la LDH (Lactate déshydrogénase) sont également relarguées dans le milieu extra cellulaire(7).

Les muscles sont enfermés dans un fascia peu extensible ; la séquestration liquidienne dans les heures qui suivent la constitution de la rhabdomyolyse provoque une augmentation de pression avec apparition d'un œdème locale et risque de survenue, en 4 à 12 heures, d'un syndrome compartimental associant une compression vasculaire, compression nerveuse et nécrose musculaire(8). De plus, l'extravasation peut être suffisamment importante pour provoquer une hypovolémie qui à son tour à la phase précoce responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle, corrigée par la perfusion de sérum physiologique si elle est effectuée dans les 6 heures qui suivent la rhabdomyolyse (8).

Les lésions membranaires deviennent importantes et le contenu cellulaire se déverse dans le milieu extracellulaire. Ce mécanisme est favorisé par le phénomène de reperfusion(8).

En effet le rétablissement d'un débit sanguin après une période d'ischémie aggrave paradoxalement les lésions tissulaires.

La reperfusion, nécessaire à la restauration de l'activité métabolique, ne provoque pas seulement le passage du contenu cellulaire dans la circulation sanguine ; elle est susceptible aussi d'augmenter l'étendue de la zone nécrotique.

L'arrivée massive d'oxygène au niveau du muscle strié ischémique induit une production accrue de radicaux libres et donc une augmentation de leurs effets toxiques(8). La production massive de radicaux libres provoque la fixation des polynucléaires neutrophiles aux cellules endothéliales, les monocytes et les macrophages tissulaires secrètent des cytokines aggravant la réaction inflammatoire locale. Tous ces facteurs aboutissent à un dysfonctionnement des cellules endothéliales, à une augmentation de la perméabilité aggravant les œdèmes et à des perturbations de la microcirculation(8).

La réponse inflammatoire peut s'étendre à l'ensemble de l'organisme avec passage dans la circulation générale des cytokines.

L'hypovolémie, l'extravasation des contenus cellulaires dans la circulation sanguine, la production de radicaux libres et de cytokines, la coagulation intraveineuse disséminée (CIVD) qui résulte des troubles métaboliques locaux, concourent à « exporter » l'atteinte initiale vers d'autres organes. De ce fait, des atteintes cardiaques, hépatiques, pulmonaires (syndrome de détresse respiratoire aiguë SDRA) ont été décrites(8).

Tous ces phénomènes peuvent favoriser l'apparition d'un syndrome de défaillance multi-viscérale. L'atteinte organique la plus fréquente, liée à l'adjonction d'un effet toxique direct de la myoglobine, est l'apparition d'une insuffisance rénale(8).

## **5 Diagnostic et perturbations biologiques de la rhabdomyolyse**

En raison de la nécrose et de la dissolution des cellules musculaires, plusieurs substances sont libérées dans le plasma (par exemple, myoglobine, CPK, électrolytes, protéines et substances non protéiques), dont la détection contribue au diagnostic précoce du syndrome(5).

### **5.1 Créatine phosphokinase (CPK)**

Le diagnostic de rhabdomyolyse se fait sur un chiffre de CPK au-dessus de la normale. Si la limite supérieure est habituellement de 100 U.l/1; des chiffres de l'ordre de 5 à 10 fois la normale (500 à 1 000 U.l/1) sont considérés comme significatifs(7).

La CPK augmente dans les 12 premières heures suivant le début de la rhabdomyolyse(5).

Le pic est observé pendant les trois premiers jours, et il revient aux niveaux de référence après 3 à 5 jours(5).

Par conséquent, la CPK, et plus particulièrement l'isoenzyme CPK-MM, représentent des marqueurs plus fiables que la myoglobine pour le diagnostic et l'estimation du degré de dommages musculaires puisqu'ils restent à des niveaux élevés pendant une plus longues périodes comparée à la myoglobine sérique dont la demi-vie n'est que de 2 à 3 heures(5).

## 5.2 **Myoglobine**

La myoglobinurie peut être détectée soit avec une jauge urinaire (myoglobinurie microscopique), ou macroscopiquement, détectée par une urine brun rougeâtre dans les formes sévères de rhabdomyolyse(5).

La demi-vie de la myoglobine est particulièrement courte (2 à 3 h) étant donné que sa clairance à partir du plasma est obtenue rapidement par l'excrétion rénale ou le catabolisme en bilirubine(5).

Dans la rhabdomyolyse, le niveau de myoglobine dans le sérum augmente dans les 1 à 3 heures, atteint son sommet dans les 8 à 12 heures, puis revient à la normale dans les 24 heures suivant le début de l'affection.

Ainsi, la détection de la myoglobine dans le sang ou l'urine est pathognomonique pour le diagnostic de rhabdomyolyse, à condition qu'il soit réalisé dans les phases initiales du syndrome (c.-à-d. dans les 24 premières heures)(5).

## 5.3 **Hyperkaliémie**

L'hyperkaliémie constitue le déséquilibre électrolytique le plus grave. Étant donné que 98 % du potassium (K<sup>+</sup>) se trouve dans l'espace intracellulaire et que 60 à 70 % de la masse cellulaire totale du corps humain se compose de cellules musculaires squelettiques, même une nécrose aiguë de seulement 100 g de masse musculaire, pourrait potentiellement augmenter de 1 mEq/L le K<sup>+</sup> sérique(5).

De plus, l'hyperkaliémie au cours de la rhabdomyolyse est intensifiée par l'acidose métabolique et la dysfonction rénale qui en combinaison avec une hypocalcémie, peut causer la mort par arythmie ventriculaire(5).

## 5.4 **Calcium**

Au début de la rhabdomyolyse l'hypocalcémie peut être secondaire au dépôt de calcium sur le tissu musculaire nécrotique. Cette hypocalcémie est rarement symptomatique(9).

Dans les phases tardives de l'affection, le patient peut devenir hypercalcémique suite à la libération du calcium à partir du muscle endommagé mais également en réponse aux niveaux élevés d'hormones parathyroïdienne (PTH) et de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> stimulées par l'hypocalcémie de la phase précoce.

Le calcium, de ce fait, ne devrait être administré que pour traiter l'hyperkaliémie grave(9).

### 5.5 **Hyperphosphatémie**

Lors de la perturbation des cellules musculaires, les composants phosphoriques inorganiques et organiques sont dissouts et de grandes quantités de phosphore inorganique sont libérées dans le plasma, conduisant à une hyperphosphatémie(5).

L'hyperphosphatémie provoque le dépôt de phosphate et de calcium sur les cellules musculaires détruites et d'autres tissus, qui, à son tour, conduit à l'hypocalcémie(5).

### 5.6 **Acide urique**

L'hyperuricémie est causée par la conversion hépatique des purines libérées par les cellules musculaires lésées ; la concentration sérique d'acide urique peut atteindre des niveaux aussi élevés que ceux observés dans le syndrome de lyse tumorale(9).

Il n'y a pas de prise en charge spécifique de l'hyperuricémie autre que de faciliter l'excrétion avec l'hydratation liquide par voie intraveineuse (IV)(9).

### 5.7 **Urée/Créatinine ratio**

Dans la rhabdomyolyse, les taux de créatinine plasmatique augmentent de façon disproportionnée par rapport aux taux de l'urée et, par conséquent, le rapport urée/créatinine, qui est normalement de 10:1, diminue à 5:1 ou même moins(5).

Aux derniers stades de la rhabdomyolyse, les protéines libérées par les cellules musculaires mortes sont catabolisées, augmentant ainsi la production d'urée. Dans ce réglage, le rapport urée/créatinine revient à la normale ou même au-dessus de la normale(5).

### 5.8 **Anhydrase carbonique (AC) III**

Des niveaux élevés d'AC III sont également observés dans la rhabdomyolyse. L'AC III est un marqueur plus spécifique aux muscles striés, comparé à la myoglobine et à la CPK, car l'AC III ne se trouve pas dans les cellules du myocarde. Cependant, ce test

est rarement utilisé dans un but de diagnostic de routine à cause de la difficulté et du coût élevé des méthodes de dosage (radio-immuno-essai)(9).

La vérification des taux de CPK et de la myoglobine urinaire chez les patients chez qui on soupçonne une rhabdomyolyse est beaucoup plus rentable et efficace que d'attendre les résultats de ce test(9).

### **5.9 Numération globulaire complète (FNS), exploration de coagulation et albumine sérique**

Des mesures de FNS et des paramètres de la coagulation devraient être effectuées dans toute exploration de rhabdomyolyse(9).

Un taux élevé de globules blancs peut fournir des renseignements utiles si l'on croit qu'un processus infectieux ou inflammatoire est la cause de la rhabdomyolyse d'un patient(9).

En cas de rhabdomyolyse grave, la complication de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) devient plus préoccupante, et il est utile de suivre la numération plaquettaire faible ainsi que les paramètres de coagulation (Taux de prothrombine , purpura thrombotique thrombocytopénique , produit de fractionnement de fibrine et fibrinogène)(9).

L'hypo-albuminémie et l'anémie peuvent également impliquer une maladie grave, car des dommages capillaires importants causés par la rhabdomyolyse peuvent causer la fuite de l'albumine et des érythrocytes dans les tissus interstitiels. Cela peut entraîner un choc avec une chute aiguë de l'hématocrite en l'absence d'hémorragie évidente ou d'hémolyse(9).

### **5.10 Autres élévations enzymatiques**

Taux sériques de l'aldolase, de lactate déshydrogénase et acide hydroxybutyrique amino-transférase peut également être élevé dans la rhabdomyolyse, cependant ces élévations se sont avérées non spécifiques à la rhabdomyolyse et ne fournissent que peu d'informations supplémentaires utiles(9).

**Tableau 2 : Résumé des changements biochimiques dans la rhabdomyolyse(2).**

Creatine Kinase (CK)	↑
Myoglobin	↑
Creatinine	↑
Potassium	↑
Phosphorus	↑
Calcium	Initially ↓, then ↑
Uric Acid	↑
pH	↓
LDH, SGOT, Aldolase	↑
Albumin	↓
Anion Gap	↑
Hematocrit	↓
Intravascular volume	↓
Platelets	↓
Fibrinogen Degradation Products (FDP)	↑
Prothrombin Time	↑

## Chapitre 2 :

# Insuffisance rénale aigue

## 1 Définition

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) se définit par une augmentation brutale de la créatininémie qui correspond à une baisse aiguë du débit de filtration glomérulaire (DFG). L'IRA (ou AKI : Acute Kidney Injury dans la littérature anglo-saxonne) est un syndrome clinico-biologique dont les étiologies sont multiples et dont le degré de gravité s'échelonne de l'atteinte rénale aiguë jusqu'à l'IRA(10).

L'insuffisance rénale aiguë est définie comme l'une des manifestations suivantes (non classées) : selon les critères Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)

- Augmentation de la créatininémie  $\geq 0.3$  mg/dl ( $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/l}$ ) dans les 48 heures ;
- Augmentation de la créatininémie  $\geq 1,5$  fois la valeur de base, qui est connue ou présumée avoir eu lieu dans les 7 jours précédents ;
- Diurèse  $< 0,5$  ml/kg/h pendant 6 heures(11).

## 2 Classification de l'IRA

La sévérité de l'IRA est classée selon les critères suivants :

**Tableau 3 : Classification de l'IRA selon les critères KDIGO.**

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	$\geq 0.301$ mg/dl ou 1.5 à 1.9 fois la créatinine plasmatique de base	$< 0.5$ ml/kg/h pendant 6h à 12h
2	2.0 à 2.9 fois la créatinine plasmatique de base	$< 0.5$ ml/kg/h pendant $\geq 12$ h
3	3.0 fois la créatinine plasmatique de base ou créatinine plasmatique $\geq 354$ $\mu\text{mol/l}$ ou mise en place de l'épuration extra-rénale	$< 0.3$ ml/kg/h pendant $\geq 24$ h ou anurie pendant $\geq 12$ h

## 3 Rappel physiopathologique et étiologies

L'insuffisance rénale aiguë se caractérise par une détérioration de la fonction rénale sur une période de quelques heures à quelques jours, entraînant l'incapacité du rein à excréter les déchets azotés et à maintenir l'homéostasie des liquides et des électrolytes. Sur le plan clinique, l'IRA peut être commodément regroupée en trois étiologies principales : pré-rénale, rénale et post-rénale(12).

L'insuffisance rénale aiguë apparaît lors d'une baisse brutale de la filtration glomérulaire. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la baisse du DFG incluent :

- Une diminution du débit plasmatique rénal : hypovolémie, état de choc, hypo-perfusion rénale, augmentation de la pression veineuse rénale.
- Une diminution de la pression hydrostatique capillaire glomérulaire : hypovolémie, état de choc, hypo-perfusion rénale.
- Une diminution de la résistance des artérioles efférentes : vasodilatation de l'artériole efférente glomérulaire.
- Une augmentation de la résistance des artérioles afférentes : vasoconstriction pré-glomérulaire.
- Une augmentation de pression intra-tubulaire due à un obstacle intra-tubulaire ou sur la voie excrétrice ou à une diminution du coefficient d'ultrafiltration  $K_f$  par diminution de la surface capillaire(13).

$$P_{UF} = \Delta P - \Delta \Pi = (P_{CG} - P_u) - (\Pi_{cg} - \Pi_u)$$

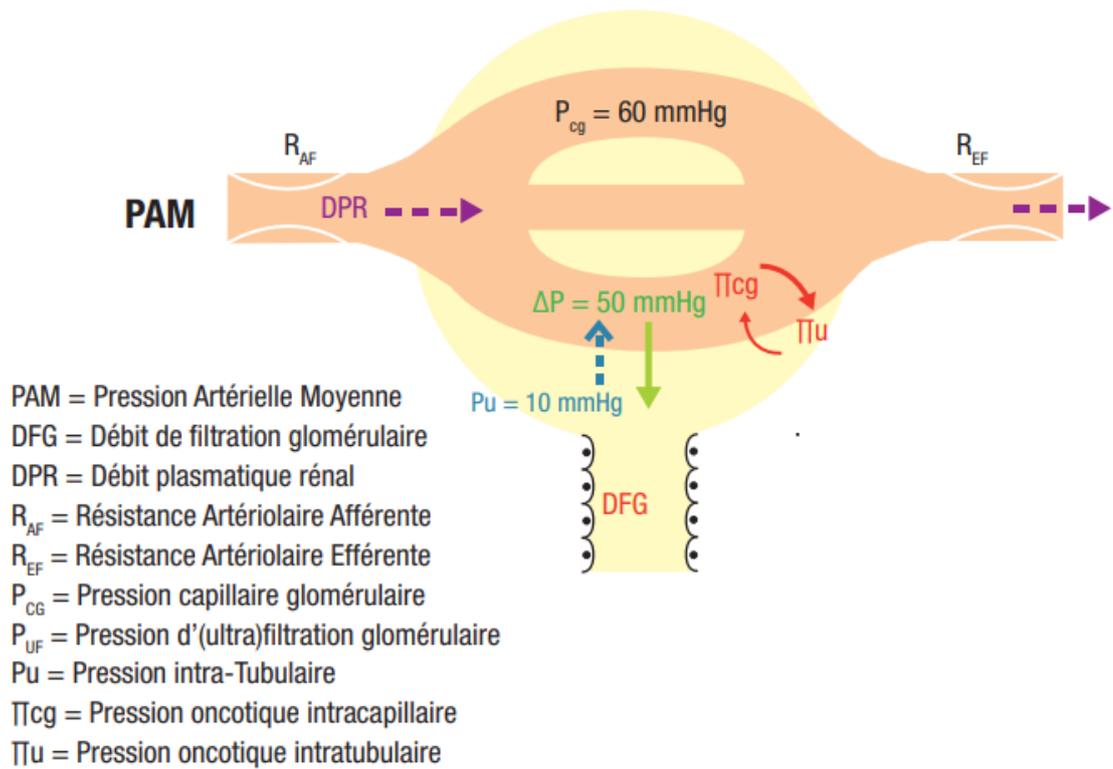


Figure 2. Composantes de l'hémodynamique glomérulaire.

#### 4 Principaux types d'IRA

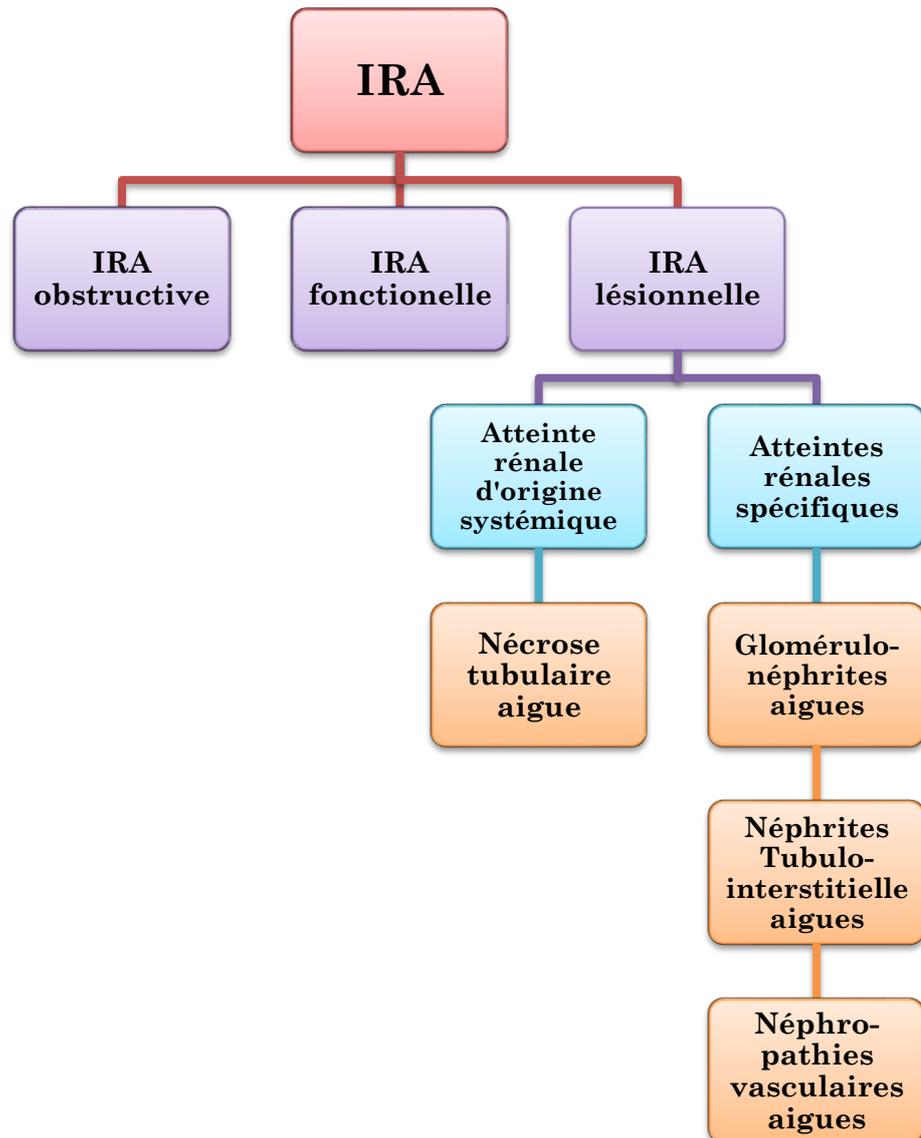


Figure 3. Graphique représentant les principaux types de l'IRA.

##### 4.1 Insuffisance rénale aigue obstructive (post-rénale)

Elle est due à la présence d'obstacle sur les voies urinaires. Cette obstruction empêche l'excrétion rénale aboutissant à l'augmentation de la pression dans la chambre urinaire qui s'oppose à la pression d'ultrafiltration ( $P_{uf}$ ) et diminue ou annule la filtration glomérulaire. L'obstacle sur les voies urinaires peut être sous vésicale (urètre) ou sus vésicale uni ou bilatérale (uretères) (14).

Les patients atteints d'IRA obstructive présentent sur le plan clinique des douleurs lombaires uni ou bilatérale, une hématurie macroscopique avec caillots, une anurie, un écoulement intermittent d'urine (telle qu'une polyurie alternant avec une

oligurie) mais elle peut également se présenter sous forme de nycturie ou d'IRA non oligurique(12,13).

À l'examen clinique il faut rechercher un globe vésical, un blindage pelvien au toucher vaginal ou au toucher rectal. Sur le plan biologique on peut retrouver une acidose tubulaire distale primitive (ATD) due à une incapacité d'excrétion des protons au niveau du tube collecteur(15). À l'échographie rénale on observe une dilatation des cavités pyélo-calicielles, la dilatation est bilatérale, ou unilatérale sur un rein fonctionnellement ou anatomiquement unique. Un uro-Scanner permet une bonne visualisation des voies urinaires ainsi que l'identifier de l'obstacle(13).

Les causes de l'IRA post-rénale comprennent :

- Les lithiases urinaires (calcique – urique – cystinique – médicamenteuse).
- L'hyperplasie bénigne de la prostate / la prostatite.
- Tumeurs compressives : cancer de la prostate chez l'homme, les cancers gynécologiques chez la femme (cancer du col de l'utérus, cancer de l'ovaire), cancer de la vessie, tumeurs urétérales, cancers digestifs.
- Obstruction par sonde : urinaire, urétérale, néphrostomie.
- Fibrose ou lipo-sclérose rétro-péritonéale, nécrose papillaire, vessie neurogène.
- Obstruction intra-tubulaire due à la précipitation de diverses substances telles que l'acyclovir ou l'indinavir.

#### 4.2 **Insuffisance rénale aigue fonctionnelle (pré-rénale)**

Les reins reçoivent jusqu'à 25 % du débit cardiaque(13), ce débit sanguin très important est indispensable au maintien d'un DFG optimal. L'IRA fonctionnelle est caractérisée par une diminution du DFG due à une diminution du débit plasmatique rénale ayant pour cause une anomalie hémodynamique systémique (hypovolémie) ou une vasoconstriction rénale (vasoconstriction des artérioles afférentes). Lors d'une IRA bien que menacé le parenchyme rénale reste intacte, et l'altération de sa fonction est la conséquence d'une ischémie aigue(10,13).

Face à une hypo-perfusion le rein active le système rénine angiotensine aldostérone par sécrétion de la rénine par l'appareil juxta-glomérulaire qui aura pour conséquence une réabsorption d'ion sodium et chlorure, excrétion du potassium et une rétention d'eau, activation du système parasympathique périphérique, sécrétion de la vasopressine (hormone antidiurétique ou ADH) ainsi qu'une vasoconstriction post-glomérulaire des artérioles afférentes qui maintiennent la pression de filtration pour une durée limitée. Malgré le travail important fournis par le rein en vue d'augmenter le

volume intravasculaire et de normaliser la perfusion rénale, l'IRA finit par s'installer mettant en péril le pronostic vital(13).

Les symptômes de l'IRA fonctionnelle sont très hétérogènes et varient en fonction des étiologies, cependant quelques-uns sont quasiment présents tel l'anurie, l'oligoanurie, baisse de la tension artérielle, tachycardie, trouble du rythme cardiaque (hyperkaliémie), pâleur de la peau et des muqueuses, marbrure, cyanose des extrémités, temps de recoloration cutanée > 3s, sueurs froides et polypnée.

Sur le plan biologique on retrouve une hémococoncentration (élévation de l'hématocrite et des protéines plasmatiques), augmentation de la créatininémie, de l'urée plasmatique et de la kaliémie.

Les principales causes de l'IRA fonctionnelle incluent :

- L'hypovolémie vraie: hémorragies, œdèmes, déshydratation extracellulaire par pertes extra-rénales (vomissement, diarrhée, aspirations digestives, brûlure) et déshydratation extracellulaire par pertes rénales (hypercalcémie, polyurie osmotique du diabète décompensé et du syndrome de levée d'obstacle, néphrite interstitielle chronique, insuffisance surrénale, traitement par les diurétiques).
- L'hypovolémie efficace: syndrome néphrotique sévère, Cirrhose hépatique décompensée, Insuffisance cardiaque congestive (syndrome cardio-rénal), Hypotension artérielle des états de choc débutants cardiogéniques, septiques, anaphylactiques et hémorragiques.
- Baisse de la pression artérielle.
- Vasoconstriction rénale pré-glomérulaire due aux médicaments vasoconstricteurs.
- Vasodilatations périphériques due aux médicaments vasodilatateurs.
- Médicaments modifiant l'hémodynamique rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) – inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) – anti-calcinurines).

#### 4.3 **Insuffisance rénale aigue lésionnelle (organique)**

L'IRA organique est la conséquence de lésions anatomiques siégeant au niveau des différentes structures du rein (les glomérules, les tubules, les vaisseaux). On distingue deux sous catégories de lésions parenchymateuses en fonction de l'origine de l'agression, la nécrose tubulaire aigue où l'agression est d'origine systémique (ischémique ou toxique) et les atteintes rénales spécifiques (atteinte glomérulaire, atteinte interstitielle, atteinte vasculaire).

### 4.3.1 Agressions rénales d'origine systémique (nécrose tubulaire aigue)

La nécrose tubulaire aigue (NTA) désigne une IRA dont le mécanisme physiopathologique est représenté par des lésions siégeant au niveau du tube contourné proximal ayant pour cause des agressions d'origine systémique ischémique ou toxique essentiellement d'origine médicamenteuse. Les lésions observées sur des biopsies humaines comprennent : la nécrose cellulaire, le détachement des cellules épithéliales tubulaires rénales de la membrane basale, la desquamation des cellules dans la lumière tubulaire, l'effacement et la perte de la bordure en brosse dans les segments tubulaires proximaux, et la formation de moulages tubulaires dérivés de cellules desquamées, de débris tubulaires et de protéines(12).

L'hypo-perfusion rénale sévère et prolongée au cours des états de choc en particulier dans la zone externe de la médulla rénale est à l'origine d'une ischémie qui porte généralement sur le troisième segment du tube contourné proximal. Cette partie du système tubulaire est très sensible à la baisse du débit sanguin car la pression partielle d'oxygène (PaO<sub>2</sub>) y est physiologiquement basse (environ 40 mm Hg) alors que les besoins énergétiques sont importants vu que la majeure partie de la réabsorption tubulaire s'effectue à ce niveau (transport active primaire du sodium, transport active secondaire du glucose, des acides aminés, de lactate, phosphate et vitamines). Les vaisseaux, les glomérules et l'interstitium restent indemnes. La filtration glomérulaire est effondrée en raison :

- ✓ D'une vasoconstriction intra-rénale pré et post-glomérulaire médiée par plusieurs agents : angiotensine II, endothéline 1, catécholamines, thromboxane A<sub>2</sub> et l'adénosine. Le déficit en substances vasodilatatrices tels que la prostaglandine 2 (PGE<sub>2</sub>), et le monoxyde d'azote (NO) joue un rôle aggravant
- ✓ Et d'une augmentation de la pression intra-tubulaire due à l'accumulation dans la lumière des tubes de débris cellulaires nécrosés et de squames des cellules de la membrane basale tubulaire(13).

Toutes les étiologies de l'IRA fonctionnelle peuvent engendrer des lésions tissulaires de ce type si elles sont sévères et/ou prolongées tels les états de choc septique, hypovolémique, hémorragique, anaphylactique, cardiogénique notamment si association avec traitement par diurétiques, AINS, IEC, inhibiteurs directs de la rénine. Ces médicaments ne sont pas néphrotoxiques mais ils favorisent l'IRA et prolongent l'oligo-anurie. D'autres situations susceptibles de modifier l'état hémodynamique : un sepsis sévère même sans choc septique ; la pancréatite aigue ; la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ; un arrêt cardiaque réanimé ; chirurgie

lourde qui nécessite une circulation extracorporelle ou un clampage aortique/rénale ...etc(13,14).

La nécrose tubulaire aigue est le mécanisme de toxicité le plus courant des médicaments néphrotoxiques (Aminosides – Fosarnet – Adéfovir – Pentamidine – Cisplatine – Immunoglobulines – Dextran – Amphotéricine B – Céphalosporines (1re génération) – Ciclosporine A et tacrolimus ...) et produits de contraste iodés. Ces médicaments pénètrent dans les cellules tubulaires où ils induisent des modifications structurales (dégénérescence des cellules tubulaires, perte de la bordure en brosse, apoptose) ou fonctionnelles (inhibition des phospholipases, libération de radicaux libres, anomalie de la fonction mitochondriale...) aboutissant à la mort cellulaire(16).

D'autres substances endogènes produites lors de circonstances pathologiques : myoglobine (rhabdomyolyse), hémoglobine (hémolyses massives), chaînes légères d'immunoglobulines (myélomes), acide urique ou phosphate de calcium (syndrome de lyse tumorale) et médicaments (acyclovir, inhibiteurs des protéases, méthotrexate, sulfamides et antirétroviraux), précipitent dans la lumière tubulaire formant des cristaux ou dans les cavités urinaires formant des calculs. Le mécanisme de la néphrotoxicité dans ce cas est la formation d'obstacle mécanique ralentissant la diurèse et favorisant les infections des voies urinaire, lésions tubulaires et inflammation tissulaire(17).

Le tableau clinique d'une nécrose tubulaire aigue est très varié, il dépend fortement de la cause, des facteurs de risques (âge supérieur à 60 ans ; insuffisance rénale organique ou fonctionnelle préexistante), de la dose en cas de traitement néphrotoxique (surdosage). L'insuffisance rénale s'installe en quelques jours, avec oligo-anurie qui accompagne les formes les plus sévères de NTA(13).

#### 4.3.2 Atteintes rénales spécifiques

- **Glomérulonéphrites aiguës**

L'IRA a pour cause une diminution du débit de filtration glomérulaire en raison de la baisse de la surface saine de filtration. Le DFG est influencé par la surface totale des capillaires glomérulaires et la perméabilité de la membrane des capillaires (le produit de ces deux paramètres définit le coefficient d'ultrafiltration notée Kf) ainsi que par la pression nette de filtration (PNF). La perméabilité des capillaires et la surface de filtration n'évoluent que dans certaines circonstances pathologiques.

Les glomérulonéphrites aiguës post-infectieuse, glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) endo et extra-capillaire (lupus, cryo-globulinémie, purpura

rhumatoïde), glomérulonéphrite extra-capillaire pure (vascularite associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), maladie de Goodpasture) sont les principales étiologies d'IRA par atteinte glomérulaire aigüe(13).

L'hématurie abondante, la protéinurie > 1g/j, l'oligo-anurie, l'élévation de la créatininémie), l'œdème et l'hypertension artérielle (HTA) sont les signes clinico-biologique typique du syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP).

### **Néphrites interstitielle aigüe**

Le mécanisme physiopathologique de l'IRA lors des néphrites interstitielles aiguës est la baisse du débit sanguin rénal due à un œdème interstitiel qui augmente la pression intra-rénale, s'opposant ainsi à la pression de filtration glomérulaire.

Les néphrites interstitielles aiguës peuvent avoir comme origines des infections bactérienne (pyélonéphrites aiguës, hémotogènes, Leptospiroses, légionelle) ou virale (fièvres hémorragiques causée par Hanta virus), des réactions immuno-allergiques à divers médicaments (sulfamides, bêtalactamines, céphalosporine, fluoroquinolones, AINS, allopurinol, aciclovir, méthyl-dopa, diurétiques thiazidiques, inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), warfarine, estrogènes) ou à des substances exogènes non médicamenteuse(13).

La présentation clinico-biologique des néphrites interstitielles aiguës dépend de pathologie en cause, une leucocyturie, fièvre, septicémie, hématurie micro ou macroscopique, infection urinaire et des signes extra-rénaux associés à la pathologie sous-jacente si la cause est infectieuse, les examens radiologique montrent des foyers typiques de pyélonéphrite, des micro-abcès ou un phlegmon péri-néphrétique. Si la cause est une réaction immuno-allergique on observe une hyper éosinophilie, une éosinophilurie, une fièvre, un prurit, une éruption cutanée, des arthralgies, un rash cutané, une cytolysé hépatique. Ces manifestations sont connues sous le syndrome de DRESS (Drug Induced Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome).

### **Néphropathies vasculaire aiguës**

Les néphropathies vasculaires aiguës regroupent des maladies hétérogènes caractérisées par une atteinte des artères rénales de petits calibres et des capillaire ou à l'atteinte des artères ou des veines rénales principales. L'IRA survient parce qu'une lésion des vaisseaux intra-rénaux diminue la perfusion rénale et diminue le DFG. L'HTA peut être la cause ou la conséquence de la maladie rénale(13).

Les pathologies des artères de petits calibres et des capillaires en cause sont :

- Le syndrome hémolytique urémique (micro-angiopathie thrombotique).
- La crise rénale sclérodermique.

- L'HTA et Néphro-angiosclérose malignes.
- La maladie des emboles de cristaux de cholestérol.
- Péri-artérite noueuse macroscopique.
- L'occlusion des artères ou des veines rénales principale due à des embolies artérielles, des thromboses artérielles athéromateuses, dissection des artères rénales ou thrombose veineuse est rarement en cause de l'IRA(13,14).

Les principales manifestations cliniques et biologiques des néphropathies vasculaires aiguës sont une IRA, l'apparition ou la majoration d'une HTA, une hématurie et protéinurie sont souvent retrouvées, une anémie, une thrombopénie, un taux effondré d'haptoglobine et LDH élevée dans le cas d'un syndrome hémolytique urémique, une sclérodactylie dans la sclérodermie, des signes de nécroses cutanées distales péri-unguéales et livedo dans la maladie des emboles de cristaux de cholestérol(13).

## 5 Diagnostic de l'IRA

Le diagnostic de l'IRA est basé sur l'examen clinique, le dosage de biomarqueurs et la surveillance étroite du débit urinaire. Le marqueur de laboratoire le plus couramment utilisé pour évaluer la fonction rénale est la créatinine sérique. La détermination du débit urinaire et le dosage de la créatinine sérique permettent d'établir le diagnostic et d'estimer la sévérité d'une IRA selon KDIGO. Même si l'usage de ces indicateurs est controversé et présente des limites, ils n'ont cependant aucune alternative avec un meilleur rapport « qualité/prix » à l'heure actuelle(18).

L'examen clinique et l'interrogatoire du patient sont essentielles à la reconnaissance du type et l'atteinte rénale et doivent être complétés par l'analyse biochimique ainsi que les techniques d'imagerie médicales. La recherche de la pathologie sous-jacente en cause est indispensable, celle-ci repose sur l'analyse des signes cliniques extrarénaux associés, le contexte et les examens complémentaires.

### 5.1 Le débit urinaire

Le débit urinaire est la quantité d'urine évacuée par unité de temps. C'est un des marqueurs les plus pertinents de la fonction rénale tout en étant indépendant de la créatinine sérique. Bien que l'oligurie puisse être le résultat de modifications transitoires de l'état volémique ou due à des influences externes, telles que l'administration de médicaments, le débit urinaire est actuellement inclus comme critère de diagnostic et de stratification de l'insuffisance rénale aiguë(19).

L'oligurie est la diminution du débit urinaire de plus de 6h selon la classification AKIN (Acute Kidney Injury Network) et RIFLE (Risk, Injury, Failure; Loss, End-Stage

Renal) des lésions rénales aiguës qui définissent l'oligurie en stades progressifs :  $< 0,5 \text{ ml/kg/h} \times 6 \text{ heures}$ ,  $< 0,5 \text{ ml/kg/h} \times 12 \text{ heures}$  et  $< 0,3 \text{ ml/kg/h} \times 24 \text{ heures}$ . Les études évaluant la sensibilité et la spécificité du débit urinaire en tant que mesure diagnostique et pronostique ont donné des résultats mitigés. Néanmoins, il reste un consensus général selon lequel un débit urinaire  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$  est considéré comme une diminution du débit urinaire. Par conséquent, dans le cadre clinique approprié, un débit urinaire inférieur à  $0,5 \text{ ml/kg/h}$ , quelle que soit la durée, devrait inciter à examiner et à évaluer les causes de l'oligurie ou de l'IRA(20).

## 5.2 La créatinine sérique

La créatinine est le produit de dégradation de la créatine phosphate et de la déshydratation de la créatine dans le muscle. Elle est essentiellement éliminée par voie rénale par filtration glomérulaire mais aussi par sécrétion tubulaire. La fonction rénale peut être estimée par sa clairance rénale ou par son dosage sanguin(21).

La créatinine plasmatique exprimée en  $\mu\text{mol/L}$  est dosée par différentes méthodes. En pratique, deux méthodes sont actuellement réalisées dans les laboratoires : les méthodes colorimétriques avec la réaction de Jaffé et les méthodes enzymatiques. Ces dernières sont de plus en plus répondues.

- Méthodes colorimétriques (Méthode de Jaffé) :

En milieu alcalin, la créatinine forme avec l'acide picrique un complexe jaune orangé dont la vitesse de formation et l'intensité de sa coloration sont proportionnelles à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Toutefois, d'autres substances pseudo-chromogènes présentes dans le sérum sont susceptibles d'interférer avec l'acide picrique ce qui aura pour conséquence une surestimation de la concentration de la créatinine plasmatique. Pour pallier à ce problème deux variantes de la réaction peuvent être utilisées : la première consiste à une défécation du sérum en milieu acide (Jaffé avec déprotéinisation), l'autre tient compte de la cinétique (Jaffé en cinétique), l'intervalle de temps choisi pour les lectures permet d'éliminer une grande partie des interférences connue. Cette méthode est la plus utilisée en pratique courante.

- Méthodes enzymatiques :

Elles consistent en une dégradation enzymatique de la créatinine qui aboutit en fin de chaîne à la production de l'eau oxygénée et du nicotinamide adénine di-nucléotide ( $\text{NADH.H}^+$ ) dont la concentration est proportionnelle à celle de la créatinine dans l'échantillon.

Dans l'IRA le débit de filtration glomérulaire estimé par les formules de calcul de la clairance de la créatinine (Exemple : Cockcroft et Gault, MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease)) ne peut pas être calculé car les valeurs de la créatinine plasmatique sont instables.

### 5.3 L'urée plasmatique

L'urée est un produit du catabolisme protidique formé dans le foie et excrété par filtration glomérulaire puis réabsorbé partiellement en niveau tubulaire de façon inversement proportionnelle au débit urinaire. Son dosage dans le sang est souvent utilisé en association avec celui de la créatinine pour évaluer la fonction rénale, cependant il est moins sensible que cette dernière car sa concentration plasmatique ne dépend pas seulement de la fonction rénale mais aussi de la diurèse, des apports azotés alimentaires et du catabolisme protidique. L'urée plasmatique est dosée par des méthodes enzymatiques ou colorimétriques, la méthode la plus utilisée actuellement est la suivante :

- Méthode enzymatique dans l'UV :

Cette méthode consiste à une dégradation enzymatique de l'urée qui aboutit à la formation du NADH.H<sup>+</sup> dans une seconde réaction, la vitesse de disparition du NADH.H<sup>+</sup> suivie à 340nm est proportionnelle à la concentration de l'urée. Cette méthode est la plus utilisée car elle est sensible, spécifique et automatisable.

### 5.4 La NGAL (neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)

La NGAL est une petite protéine de 25kd qui appartient à la famille des lipocalines, exprimée par les polynucléaires neutrophiles et surtout les cellules épithéliales de la partie proximale des tubules rénaux. La NGAL joue un rôle bactériostatique, elle inhibe la croissance bactérienne en se liant aux sidérophores et peut transporter efficacement le fer dans les cellules. Elle a aussi des effets anti-apoptotiques et permet une prolifération accrue des tubules rénaux, ce qui constitue des voies possibles de protection rénale médiée par la NGAL dans les lésions aiguës. En cas d'ischémie ou de néphrotoxicité son taux plasmatique et urinaire est fortement augmenté 2 à 6 heures après une atteinte rénale aiguë, soit bien plus précocement que l'élévation de la créatinine(22,23).

Il existe actuellement trois types de méthodes de dosage pour la NGAL : une technique enzymatique enzyme linked immunosorbent assay (Elisa) permettant un dosage plasmatique et urinaire, une méthode d'immunofluorescence rapide pour dosage sur sang total et la chimiluminescence. De nombreuses études cliniques conduites sur

des populations différentes (réanimation, pédiatrie, médecine interne, urgences) ont permis de confirmer la sensibilité, la spécificité ainsi que la précocité de la NGAL.

Cependant, il n'existe pas à ce jour d'études montrant l'intérêt de la NGAL dans la prise en charge des patients, et son intérêt est controversé vu le rapport cout bénéficies qui reste discutable (22).

### 5.5 La cystatine C

La cystatine C est un polypeptide non glycosylé, qui appartient à la famille des inhibiteurs de la cystéine-protéinase. Elle est synthétisée par la plupart des cellules nucléées du corps. Sa faible masse moléculaire ainsi que sa charge fortement positive lui permettent un passage aisé au niveau de la membrane glomérulaire, elle est ensuite complètement réabsorbée et catabolisée par les cellules du tube contourné proximal. Elle bloque l'activité des cathepsines et se fixe sur la protéine bêta-amyloïde en inhibant sa transformation en fibrille. Sa concentration sanguine constitue un reflet plus précis du débit de filtration glomérulaire (DFG) que celle de la créatinine en raison de la stabilité de sa production (elle est peu influencée par le sexe, la masse musculaire, l'âge, ou le régime alimentaire) et de son catabolisme tubulaire. Le dosage de la cystatine C permet de diagnostiquer une IRA 48 heures avant la créatinine plasmatique (24).

Son dosage est un indice de la fonction rénale et permet d'évaluer le débit de filtration glomérulaire. Il est effectué par immuno-néphélométrie ou immuno-turbidimétrie, mais son coût lui fait préférer le dosage de la créatinine, moins onéreux. La détermination de la cystatine C reste réservée à des indications de seconde intention : appréciation plus fine du DFG (diminution modérée), interférence analytique constatée (ou suspectée) avec la technique de dosage de la créatinine, évaluation de la fonction rénale de patients présentant une réduction de la masse musculaire : enfant, patient cirrhotique, sujet âgé ou dénutri(25).

### 5.6 L'ionogramme sanguin

L'ionogramme sanguin est le dosage des principaux électrolytes de plasma : cations (sodium, potassium, calcium et magnésium) et anions (chlore, bicarbonate, phosphate et protéines). L'ionogramme permet d'explorer l'équilibre hydro-électrolytique d'un individu. Les perturbations du métabolisme hydro-électrolytique sont liées à des étiologies très larges notamment : l'insuffisance rénale, l'HTA, les cardiopathies, la déshydratation, apport insuffisant en électrolytes ou en excès...etc. Cela fait que l'ionogramme soit un paramètre de routine fréquemment prescrit en pratique clinique

pour une surveillance étroite des patients en raison de la gravité des conséquences, par exemple lors de variations pathologiques de la kaliémie(26).

La principale technique est la potentiométrie utilisant une électrode sélective aux ions (ISE), spécifique de l'électrolyte dosé, elle mesure la différence du potentiel crée par la solution contenant les ions de référence(26).

### 5.7 La gazométrie artérielle

La gazométrie artérielle permet l'analyse de l'équilibre acido-basique, la mesure de la pression artérielle en oxygène ( $\text{PaO}_2$ ) et de celle du gaz carbonique ( $\text{PaCO}_2$ ). Elle permet donc d'apprécier la fonction respiratoire d'un patient, le métabolisme acido-basique (acidose ou alcalose respiratoire ou métabolique) et la fonction rénale. Elle fait partie des analyses courantes en réanimation et en pneumologie(27). Les paramètres pouvant être mesurés sont :

- Le potentiel d'hydrogène (pH), calculé à partir de la mesure de la concentration en ions  $\text{H}^+$ .
- La  $\text{PaO}_2$  : pression partielle en oxygène qui reflète l'oxygénation du sang.
- La  $\text{PaCO}_2$ : pression partielle en dioxyde de carbone qui correspond à la quantité résiduelle de gaz carbonique présent dans le sang artériel.
- Les bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ), les ions sodium ( $\text{Na}^+$ ), potassium ( $\text{K}^+$ ), chlorure ( $\text{Cl}^-$ ), calcium ionisés ( $\text{Ca}^{2+}$ ), des métabolites tel que le lactate et le glucose.

Cet examen est indiqué devant tout état respiratoire sévère et devant toute suspicion de désordre métabolique majeur. Il peut aider à poser un diagnostic, à mettre en place une thérapeutique adéquate, mais il possède aussi une valeur pronostique.

L'analyseur des gaz du sang mesure plusieurs paramètres de la composition du sang en temps réel grâce à différentes électrodes permettant chacune la mesure d'un paramètre des gaz du sang(28).

## CHAPITRE 3 :

# Rhabdomyolyse et insuffisance rénale aigue

## **1 Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la rhabdomyolyse**

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 : une vasoconstriction intra rénale, des lésions tubulaires directes notamment par le stress oxydant produit par la myoglobine et ses dérivés, une inflammation rénale et une obstruction tubulaire (29).

### **1.1 Vasoconstriction intra rénale et stress oxydant**

La 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 une diminution du volume circulant associé à une diminution du débit cardiaque en l'absence de réanimation à la phase aiguë de la rhabdomyolyse (29).

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 (29). En effet, la myoglobine augmente la concentration d'anions superoxydes et diminue le monoxyde d'azote (NO) disponible au sein des fibres musculaires lisses vasculaires de l'artériole rénale afférente entraînant une vasoconstriction excessive (29).

D'autres médiateurs participent à la vasoconstriction pré-glomérulaire, notamment l'isoprostane, issu de la peroxydation lipidique de l'acide arachidonique par le stress oxydant rénal induit par la myoglobine. L'abolition de la vasodilatation endothélium-dépendante par excès de production de radical hydroxyle ainsi qu'un excès de tonus sympathique ont également été rapportés au cours de la rhabdomyolyse (29).

Cette vasoconstriction rénale s'accompagne de l'expression de marqueurs d'hypoxie cellulaire rénale comme en témoigne l'activation d'HIF-1 (facteur-1 inductible par l'hypoxie), au niveau des cellules tubulaires rénales au cours de la rhabdomyolyse. En effet, la zone médullaire rénale fonctionne physiologiquement dans des conditions de basse PO<sub>2</sub> de l'ordre de 15 à 20 mmHg, ce qui explique que des zones tubulaires puissent devenir dépourvues d'oxygène en cas de vasoconstriction rénale prononcée (29).

### **1.2 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, dont le fer. 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 dans les urines (29).

Au niveau tubulaire, la myoglobine peut induire une peroxydation lipidique des membranes en l'absence de fer libre. En effet, la forme ferreuse de l'hème (Fe<sup>2+</sup>) est d'abord oxydée sous forme de myoglobine ferrique (Fe<sup>3+</sup>) qui produit un cycle d'oxydoréduction avec la ferryl-myoglobine capable d'entraîner une peroxydation lipidique des membranes. 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 de radicaux hydroxyles particulièrement délétères pour les cellules tubulaires. Les deux mécanismes participent à l'atteinte rénale (29).

Le rein possède physiologiquement un arsenal de défense contre les espèces radicalaires de l'oxygène. Cependant, le stress oxydant produit est tel que ce dernier peuvent être dépassé. En effet, on constate que le niveau de consommation des défenses antioxydantes (concentration de glutathion) est corrélé à la sévérité de l'insuffisance rénale. La supplémentation en défense antioxydante rénale diminue expérimentalement la néphrotoxicité de la rhabdomyolyse (29).

### 1.3 **Obstruction tubulaire rénale**

L'accumulation de myoglobine au niveau tubulaire conduit à sa précipitation, notamment en milieu acide, Dans des conditions de pH de 5,7 la myoglobine précipite à 50 % avec pour résultat une obstruction tubulaire et une majoration de la toxicité tubulaire directe de la myoglobine (29).

En milieu acide, La myoglobine précipite également avec la protéine de Tamm Horsfall, glycoprotéine excrétée de façon physiologique dans les urines, Cette « sédimentation » tubulaire est aggravée par l'hypovolémie qui entraîne une concentration de la myoglobine au niveau tubulaire et une acidification du milieu tubulaire (29).

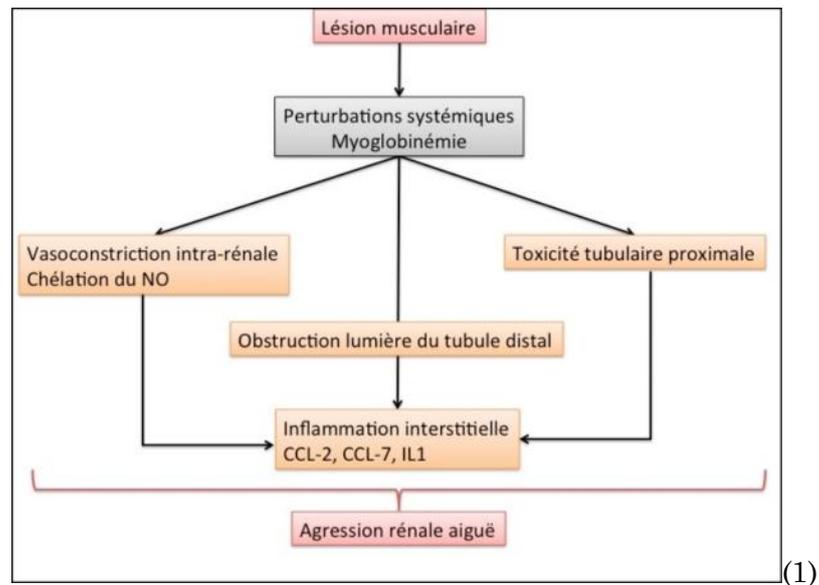
### 1.4 **Inflammation rénale**

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 (facteur-kappa nucléaire) et l'IL-6 (Interleukine-6) (29).

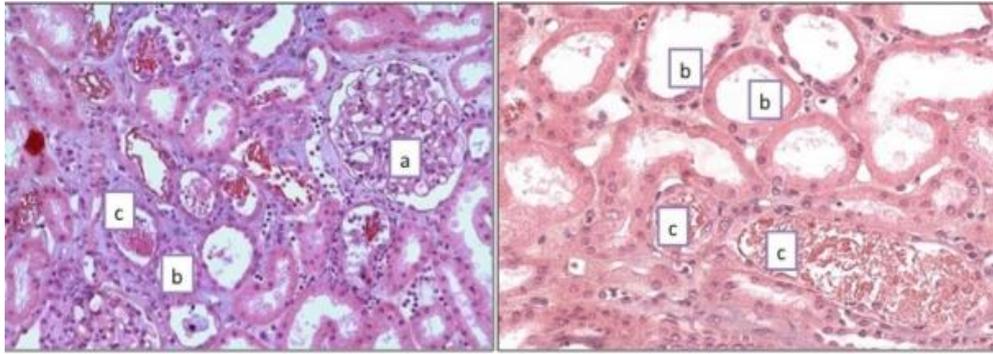
Les lésions tubulaires oxydatives induites par la myoglobine entraînent également la sécrétion de chémokines qui provoquent la migration de cellules monocytaires au niveau rénal. La myoglobine entraîne alors une maturation de ces

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). Expérimentalement, l'augmentation de l'inhibiteur de la migration macrophagique (MIF) ou l'induction d'une déplétion en macrophages des animaux sont largement protecteurs contre l'IRA liée à la rhabdomyolyse (29).

Les macrophages de type M2, minoritaires, ont quant à eux une activité anti-inflammatoire. L'orientation de la différenciation des macrophages vers un phénotype M2 plutôt que M1 est d'ailleurs protectrice vis-à-vis de la survenue d'une IRA. Expérimentalement, il a été constaté que l'administration de cellules-souches ou d'érythropoïétine (EPO) oriente vers un phénotype M2 des macrophages et prévient la survenue d'une fibrose suite à une rhabdomyolyse (29).



**Figure 4. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'insuffisance rénale aiguë après rhabdomyolyse.(1)**



**Figure 5. Nécrose tubulaire aiguë après une rhabdomyolyse.**

Légende : a : glomérule ; b : tubule à épithélium aplati ; c : cylindre intraluminal. Biopsie rénale humaine en coloration HES  $\times 20$  panel de gauche,  $\times 10$  panel de droite, Dr Guilbeau-Frugier (1).

## **2 Diagnostic et suivi biologique de l'IRA au cours de la rhabdomyolyse**

L'IRA secondaire à une rhabdomyolyse pose peu de problèmes diagnostiques. Le plus souvent, elle survient dans un contexte évocateur qui motive un dosage des enzymes musculaires (CPK essentiellement). Un taux de CPK inférieur à 5 000 UI/l ne permet classiquement pas de retenir un diagnostic étiologique d'IRA secondaire à une rhabdomyolyse, mais il peut participer à l'aggravation d'une IRA préexistante (1).

L'insuffisance rénale est rapidement évolutive en l'absence de prise en charge et s'accompagne habituellement d'une oligurie, voire d'une anurie dans les formes les plus sévères de rhabdomyolyse. La pression artérielle est normale ou abaissée à la phase initiale (hypovolémie). La protéinurie est faible ou absente. Les urines sont régulièrement foncées en raison de la myoglobinurie et sont parfois prises à tort pour une hématurie. Cette hypothèse est écartée par l'examen du culot urinaire. Les diagnostics différentiels sont l'hémoglobinurie, la porphyrie, les pigments biliaires et certains aliments ou médicaments colorant les urines. La leucocyturie est très inconstante (1).

## **3 Épidémiologie de l'IRA secondaire à une rhabdomyolyse**

L'incidence de l'IRA secondaire à la rhabdomyolyse est une variété peu fréquente de l'insuffisance rénale aiguë ( $\approx 10\%$  des causes), mais elle est identifiée chez 13 à 50 % des patients présentant une rhabdomyolyse selon les études. Cette variabilité est expliquée par les contextes pathologiques très hétérogènes dans lesquels peut survenir une rhabdomyolyse. L'IRA peut se développer sur une rhabdomyolyse quel que soit son étiologie, cependant, certaines étiologies telles que les infections ou les traumatismes

sévères, bien qu'ils génèrent une lyse musculaire potentiellement délétère pour la fonction rénale, peuvent également entraîner une insuffisance rénale par le biais d'un état de choc, d'une inflammation systémique ou l'utilisation d'agents néphrotoxiques nécessaires à leur prise en charge (antibiotiques, produits de contraste radiologiques)(30).

Selon une étude, l'IRA était présente chez 10 % des patients traumatisés admis au service de soins intensifs, était associé à un taux de CPK  $\geq 5\ 000$  U/L(31). Une autre étude prospective incluant des patients polytraumatisés sévères (Injury Severity Score (ISS)  $> 15$ ), l'IRA était observé chez 38 % des cas.

Une étude a réussi à établir une relation entre les niveaux de myoglobine sanguine et l'incidence de l'IRA chez trente patients atteints de rhabdomyolyse dont les causes étaient des traumatismes, des brûlures et des états d'ischémie. Les résultats ont mis en évidence la survenue d'une IRA chez 12 patients (40 %) dont neuf (30 %) ont bénéficié d'une thérapie de remplacement rénal. Les taux de CPK et de myoglobine sanguine étaient significativement plus élevés dans le groupe de patients ayant développé une IRA(32).

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) consécutive à une rhabdomyolyse post-traumatique varie largement dans la littérature en raison des multiples définitions suggérées pour l'IRA, des différentes étiologies de la rhabdomyolyse (plus fréquente en cas d'arrêt cardiaque, de traumatisme ou de sepsis par exemple) et des comorbidités associées.

#### **4 Prédiction du risque d'IRA au cours de la rhabdomyolyse**

La question de la prédiction du risque d'IRA se pose et est intéressante afin de déterminer les moyens thérapeutiques à engager en cas de rhabdomyolyse (29).

Le paramètre le plus étudié est l'intensité de la rhabdomyolyse habituellement mesurée par le pic de CPK mais également le pic de myoglobine. Dans une étude incluant des patients de réanimation polyvalente, les valeurs des pics de CPK et de myoglobine prédictifs d'une IRA RIFLE  $\geq 0$  étaient respectivement de 773 UI/l et 368  $\mu\text{g.l}^{-1}$  (avec des aires sous la courbe ROC (caractéristique de fonctionnement du récepteur) respectives de 0,76 et 0,79). Il est à noter que dans cette étude la proportion de patients qui avaient des CPK  $> 1\ 000$  U/l était inférieure à 20 %. En effet, les critères d'inclusion étaient les patients pour qui une mesure des CPK était disponible. Ainsi, l'étude porte plus sur la valeur prédictive d'IRA des CPK et de la myoglobine dans une population tout venant de réanimation mais ne concerne pas une population spécifiquement atteinte de rhabdomyolyse (29).

Une méta-analyse récente reprenant les études qui ont étudié la valeur prédictive d'IRA des CPK a inclus 18 études. Le pic de CPK était associé à la survenue d'une IRA avec une aire sous courbe de 0,75 (0,71-0,79). La valeur prédictive du pic de CPK était la plus pertinente dans les sous-populations de patients traumatisés et ceux victimes d'un crush syndrome par rapport à toutes les autres causes de rhabdomyolyse. Ainsi, le pic de CPK, représentatif de la masse musculaire atteinte, est un marqueur de risque d'IRA d'autant meilleur que la pathologie de fond du patient est la rhabdomyolyse et pas quand cette dernière est une expression « collatérale » de la maladie du patient (sepsis par exemple). Concernant la valeur absolue du pic de CPK, un seuil de 5 000 U/l est fréquemment rapporté comme associé à un risque accru d'IRA avec un odd ratio variant entre 2 et 4. Toutefois, l'importance de la rhabdomyolyse n'est pas un critère absolu et certains patients avec des valeurs de CPK > 50 000 U/l ne feront pas d'IRA alors que d'autres avec des CPK à 10 000 U/l voient leur fonction rénale se dégrader (29).

#### 4.1 **McMahon Score**

Le score McMahon est un système de notation calculé à l'admission pour la prédiction du risque de mortalité ou d'insuffisance rénale nécessitant un traitement de remplacement rénal (TRR) chez les patients atteints de rhabdomyolyse (33). Les variables incluses sont l'âge, le sexe, l'étiologie sous-jacente et les valeurs initiales en laboratoire (c.-à-d. calcium, CPK, phosphate et bicarbonate). L'avantage de ce système de notation est qu'il permet de stratifier les patients sans attendre que les niveaux de CPK augmentent au-dessus de 5000 U/L avant le début du traitement. Ce système de notation a été validé dans deux études réalisées dans des établissements différents (33).

Les principales limites des études ayant étudié l'intérêt de ce score sont leur caractère rétrospectif et l'absence de données concernant les volumes de liquide de réanimation, la production urinaire et l'équilibre des fluides. Le moment de la blessure n'a pas non plus été déterminé, et les patients peuvent s'être présentés à des intervalles variables après le traumatisme. Par conséquent, d'autres études de validation prospective peuvent être instructives (33).

Une note de McMahon de 6 ou plus avait une sensibilité et une spécificité plus grandes (86 % contre 83 % et 68 % contre 55 %, respectivement) que le niveau de CPK >5000 U/L dans la prévision du risque d'TRR. Un score de McMahon de 10 indique un risque de 52 à 61,2 % de TRR ou de décès. Un score de 6 ou plus indique un risque de lésions rénales aiguës ou de dialyse; par conséquent, des thérapies de protection rénale devraient être envisagées chez tous les patients ayant ce score (33).

Variable	Value	Points
Age (years)	50–70	1.5
	71–80	2.5
	>80	3
Women		1
Admission creatinine ( $\mu\text{mol}^{-1}$ )	124–194	1.5
	>194	3
Admission calcium ( $\text{mmol}^{-1}$ )	<1.875	2
Admission creatine kinase ( $\text{UI}^{-1}$ )	>40 000	2
Aetiology	NOT seizures, syncope, exercise, statins or myositis	3
Initial phosphate ( $\text{mmol}^{-1}$ )	1.3–1.74	1.5
	>1.74	3
Initial bicarbonate ( $\text{mmol}^{-1}$ )	<19	2

A score of 5 or less indicates a 3% risk of either renal replacement therapy or death, a score of at least 10 indicates a 52% risk of RRT or death.  
 Modified from.<sup>19</sup> EUROPEAN JOURNAL OF ANAESTHESIOLOGY | EJA (34)

**Figure 5. Table de Calculation de score McMahon**

## 5 Prise en charge thérapeutique

Les mesures préventives et thérapeutiques de l'IRA lors d'un syndrome de crush comprennent une perfusion efficace des muscles atteints et des organes menacés par l'état inflammatoire généralisé, l'instauration d'une thérapie de remplacement rénale, une surveillance étroite de l'hémodynamique, de l'osmolarité sanguine et du pH urinaire et d'une éventuelle surcharge pulmonaire(35).

### 5.1 Les solutés de remplissage vasculaire

La lutte contre l'hypovolémie est, à l'heure actuelle, l'objectif principal du traitement. Rétablir un équilibre de perfusion adéquat prévient l'aggravation des lésions ischémiques initiales et empêche l'expansion de l'atteinte vers d'autres organes notamment les reins. L'objectif de la thérapeutique est d'assurer une perfusion satisfaisante aux cellules(35).

Le remplissage vasculaire est un apport liquidien par voie veineuse qui assure le maintien de la volémie pour conserver un retour veineux suffisant au cœur, ce qui évitera le désamorçage de la pompe cardiaque dans un premier temps et permettra par la suite au cœur d'éjecter un volume d'éjection systolique (VES) adéquat pour assurer un transport en oxygène suffisant. L'expansion volumique permet donc de corriger le déficit hydrique des patients ayant une hypovolémie vraie ou relative(36).

Deux classes de soluté sont disponibles : les cristalloïdes et les colloïdes, classés selon leur pouvoir osmotique ou oncotique et selon leur structure chimique. Les

cristalloïdes sont des solutions salées représentées, principalement, par le sérum physiologique 0,9 % et les solutions de Ringer Lactate. Les colloïdes sont des macromolécules naturelles ou synthétiques diluées dans une solution salée, ils regroupent les solutions d'albumine humaine, les gélatines fluides modifiées et les hydroxy-éthyl-amidons. Chaque soluté de remplissage à ses indications propres, ses avantages et ses limitations(36).

Selon les recommandations de Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), les cristalloïdes sont préférables aux colloïdes en cas de remplissage vasculaire(10). Plusieurs études observationnelles, méta-analyses et essais randomisés de grande ampleur qui se sont intéressées au bénéfice d'une utilisation préférentielle de colloïdes comparés aux cristalloïdes ont conclu l'absence de supériorité des colloïdes sur la survie des patients de réanimation par rapport aux cristalloïdes(10,36).

La SFAR recommande aussi l'utilisation d'amines vasopressives, la noradrénaline en première intention si nécessaire pour atteindre ou maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) comprise entre 60 et 70 mmHg pour prévenir et traiter l'IRA(10).

## 5.2 Le traitement diurétique

Dans un syndrome d'écrasement, un débit urinaire d'au moins 300 ml/h doit être conservé, ce qui signifie au moins 12 litres de liquide/jour, car la rétention de liquide à l'intérieur des muscles endommagés peut atteindre 4 litres, la diurèse au mannitol y parvient dans une large mesure(37).

Le mannitol est un agent osmotique qui attire le liquide de l'espace interstitiel vers le compartiment sanguin réduisant ainsi l'œdème musculaire. En tant qu'agent diurétique, le mannitol empêche l'accumulation intra-rénale des composés hémiques, ce qui diminue la formation des dépôts de myoglobine tubulo-toxique. Le mannitol peut augmenter le débit sanguin rénal et le débit la filtration glomérulaire, selon une étude qui a démontré que le mannitol induit une vasodilatation rénale et permet une redistribution du flux sanguin systémique vers les reins. De plus, qu'il n'affecte pas la fraction de filtration ni l'oxygénation rénale(38). Il existe cependant, des points de vue controversés sur l'intérêt thérapeutique du mannitol dans la rhabdomyolyse post-traumatique(39,40).

En plus de l'utilisation de produits hyper-osmolaire (mannitol), l'alcalinisation sanguine est recommandée, cette conduite est appelée la diurèse osmotique et alcaline forcée. L'alcalinisation sanguine a pour but l'alcalinisation des urines car le pH urinaire est le déterminant principal de la solubilité de la myoglobine et de l'hémoglobine(41,42).

Cette alcalinisation des urines empêche la dissociation et la précipitation de la myoglobine avec la protéine de Tamm-Horsfall dans les tubules. Cependant, cette mesure ne peut être prise que si la diurèse est conservée car le pH urinaire est plus dépendant de la volémie que du pH sanguin. L'alcalinisation des urines passe donc par l'absence d'hypovolémie(35,42).

L'utilisation alternée de sérum physiologique et de Ringer-Lactate ou de bicarbonate 14 % semble être la solution la plus simple pour limiter l'acidose hyperchlorémique en apportant du  $\text{Na}^+$  sans  $\text{Cl}^-$ . En pratique, le but recherché est d'obtenir un niveau élevé de volémie pour entraîner une polyurie et de diminuer l'importante consommation d'énergie utilisée par le rein pour réabsorber le sodium mais aussi d'alcaliniser les urines en diminuant l'échange du sodium avec les ions  $\text{H}^+$  et  $\text{K}^+$ . Ce qui permet de diluer la myoglobine présente dans les tubules et donc d'éviter la formation des rouleaux de myoglobine qui les obstruent(35).

### 5.3 La dialyse

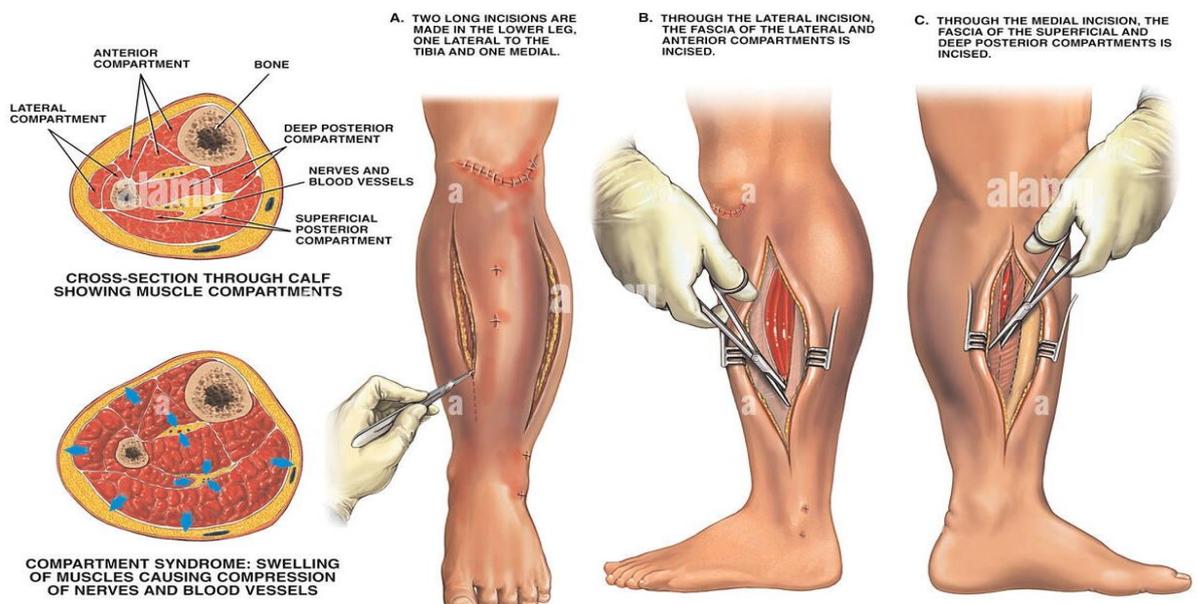
La dialyse a désormais une place de choix dans la prise en charge du syndrome d'écrasement et de l'insuffisance rénale aigue qui en découle. L'hémodialyse conventionnelle n'est pas capable d'éliminer la myoglobine, en raison de son poids moléculaire élevé (17,8 kilodaltons (kDa)). L'élimination de la myoglobine circulante est théoriquement efficace pour prévenir l'IRA chez les patients souffrant de rhabdomyolyse. Une étude a rapporté l'élimination efficace de la myoglobine par dialyse prolongée à l'aide d'une membrane à haut débit et à haute perméabilité avec une clairance médiane de 90,5 mL/min de la myoglobine. Cette membrane peut être avantageuse pour prévenir les lésions rénales aiguës ou éviter la perte complète de la fonction rénale chez les patients atteints de rhabdomyolyse. Cependant des études cliniques appropriées sont nécessaires pour déterminer s'il est possible d'améliorer la récupération rénale ou réduire le taux de mortalité chez ces patients(43).

L'initiation d'un traitement de suppléance rénale en pratique clinique ne doit pas être fonction des concentrations sériques de myoglobine ou de CPK mais de l'état de l'insuffisance rénale(44). Les facteurs prédictifs importants pour la dialyse comprennent l'anurie, la surcharge liquidienne, des taux élevés de créatinine sérique, d'urée plasmatique, de bicarbonate, une hyperkaliémie ou une hypercalcémie. L'hyperkaliémie est souvent brutale, précoce et non corrélée avec l'insuffisance rénale, un taux de potassium supérieur à 7 meq/l est un facteur prédictif indépendant et important de la dialyse. Une dialyse au moins deux ou même trois fois par jour peut être

nécessaire pendant 15 jours maximum. Une dialyse prophylactique peut être nécessaire chez les patients à haut risque d'hyperkaliémie(35,37).

#### 5.4 La chirurgie

L'aponévrotomie est un geste chirurgical qui consiste en une incision au niveau la membrane fibreuse (l'aponévrose de revêtement) qui enveloppe les loges musculaires et les sépare les unes des autres dont l'intérêt est l'amélioration de la perfusion des muscles atteints. La plupart des muscles striés squelettiques sont contenus dans des compartiments rigides (les loges) formés par les fascias et les os. La faillite énergétique des myocytes provoque leurs gonflements par œdème. La pression intra-compartimentale augmente alors atteignant parfois des valeurs supérieures à 40 mmHg ou supérieures à la pression artérielle moyenne provoquant des atteintes ischémiques musculaires et nerveuses irréversibles dans un délai de huit à dix heures. Parce que ces compartiments sont des systèmes clos, la seule façon de les décompresser est la fasciotomie chirurgicale. Un débridement large et profond de tous les muscles nécrosés est indiqué, les fractures doivent être fixées et des amputations conservatrices peuvent devoir être effectuées. Les complications tardives de la contracture musculaire nécessitent de la rééducation(35,37).



**Figure 6. Aponévrotomie de décharge lors d'un syndrome de loges.**

### 5.5 L'antibiothérapie

L'instauration d'une antibiothérapie non néphrotoxiques à large spectre est indiquée devant tout traumatisme, surtout si le compartiment musculaire est ouvert. La couverture des germes anaérobies est systématique devant la gravité d'apparition d'une gangrène gazeuse. Des prélèvements superficiels et profonds (hémocultures) sont systématiquement effectués afin de détecter une atteinte systémique et d'identifier les colonisations de germes responsables de l'infection. La réalisation d'un antibiogramme permet la mise en place d'une thérapeutique adéquate et la lutte contre la sélection de germes multi-résistants (35,37).

### 5.6 Oxygénothérapie hyperbare

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) est une modalité thérapeutique d'administration de l'oxygène par voie respiratoire à une pression supérieure à la pression atmosphérique standard (1 bar ou 1 atmosphère absolue (ATA)). Elle est définie comme l'inhalation d'oxygène pur (O<sub>2</sub> à 100 %) par un sujet placé dans un caisson d'acier ou de polymère, à des pressions supra-atmosphériques (1,5 à 3 ATA) pendant au moins 90 minutes(45).

L'OHB semble avoir fait la preuve de son efficacité dans le syndrome d'écrasement, il s'agit d'une thérapeutique adjuvante à la chirurgie(45). À des pressions élevées, l'augmentation du taux d'oxygène dissous dans le plasma, améliore la viabilité des tissus, une certaine vasoconstriction se produit réduisant ainsi l'œdème tissulaire. Il contribue directement à la cicatrisation des plaies par la prolifération des fibroblastes et peut aussi réduire la croissance bactérienne anaérobie dans les muscles nécrosés. La dose habituelle est d'environ 2,5 atmosphères pendant environ une heure et demie deux fois par jour pendant une semaine(37).

### 5.7 La thérapie anti-oxydante

Sur la base de la physiopathologie de l'IRA développée sur une rhabdomyolyse, et ayant connaissance des graves dommages oxydatifs causés par les hémoprotéines en raison du cycle redox de l'hème entre ses états ferrique et ferreux qui génère des espèces radicalaires induisant la peroxydation des lipides, une étude a démontré in vitro les effets protecteurs de l'acétaminophène dans l'inhibition de la peroxydation lipidique des cellules tubulaires proximales catalysée par les hémoprotéines en réduisant l'hème ferrique (Fe<sup>3+</sup>) à son état ferreux (Fe<sup>2+</sup>) et en neutralisant les radicaux de la globine. L'acétaminophène à des concentrations plasmatiques thérapeutiques, a

significativement réduit les lésions oxydatives dans le rein et a amélioré sa fonction. Ces résultats fournissent également une hypothèse d'applications thérapeutiques potentielles de l'acétaminophène dans les maladies impliquant des lésions oxydatives médiées par les hémoprotéines(46).

## **6 Pronostic de l'IRA au cours de la rhabdomyolyse**

Dans le cas de traumatisme par écrasement, la morbi-mortalité est liée à la nécrose massive des cellules musculaires causant une fuite de métabolites potentiellement cardiotoxiques et néphrotoxiques (potassium, phosphate, myoglobine et urates) et une absorption massive par les cellules musculaires de liquide extracellulaire provoquant un choc hypovolémique. Dans de telles conditions, l'hyperkaliémie extrême peut être létale en quelques heures, et la totalité du liquide du compartiment extracellulaire peut être séquestré dans les muscles écrasés, entraînant un collapsus circulatoire et la mort, justifiant ainsi une intervention médicale précoce et efficace(47).

Selon une étude menée sur 639 victimes d'un séisme catastrophique qui a frappé le nord-ouest de la Turquie (Marmara) en août 1999, la complication médicale la plus importante et la plus mortelle des patients atteints du syndrome d'écrasement était l'hyperkaliémie. L'étude a montré que les patients décédés ou nécessitant une dialyse étaient caractérisés par une kaliémie plus élevée à l'admission. L'étude a révélé que le taux de potassium plasmatique à l'admission en corrélation avec de nombreuses variables cliniques et de laboratoire indiquant la gravité du traumatisme, était le facteur prédictif le plus significatif des besoins de dialyse chez les victimes de rhabdomyolyse post-traumatique(48). Une autre équipe a enquêté le taux de mortalité et les interventions thérapeutiques appliquées chez ces mêmes patients, a trouvé que 87 patients (15,2 %) sont décédés et 477 (74,6 %) des 639 victimes ont eu besoin d'une thérapie de remplacement rénal. L'étude a rapporté que le taux de mortalité était plus élevé chez les patients dialysés par rapport aux non dialysés (17,2 contre 9,3 %)(49).

Une autre étude s'est intéressée aux caractéristiques cliniques des victimes d'un tremblement de terre dévastateur qui a frappé le comté de Wenchuan dans une province chinoise le 12 mai 2008, menée sur 288 victimes ayant développé une IRA suite au syndrome d'écrasement a montré que l'incidence de l'IRA était plus élevée chez les personnes âgées par rapport au plus jeunes (19,7 % versus 7,6 %). Le taux de mortalité était lui aussi plus élevé chez patient âgés (17,8 %) comparé aux sujets jeunes (10,2 %). L'analyse stratifiée a démontré que les personnes âgées sous dialyse avaient un taux de mortalité plus élevé que chez les plus jeunes (62,5 % contre 10,5%)(50).

Une étude menée sur des patients polytraumatisés hospitalisés en service de soins intensif a conclu qu'un taux de créatine kinase de 5 000 U/L était le niveau le plus bas associé au développement d'une IRA qui peut nécessiter une épuration extra-rénale. La mortalité était plus élevée parmi les patients présentant une IRA (39%) ou ceux nécessitant une dialyse (32%)(31).

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est l'une des complications les plus mortelles du syndrome d'écrasement. Bien qu'elle soit souvent réversible, la mortalité passant de 22 à 59 % en présence d'IRA. Le pronostic rénal tardif est inconnu chez l'homme, mais se révèle péjoratif chez l'animal qui développe une fibrose rénale infra-clinique après rhabdomyolyse. Une évaluation néphrologique systématique doit donc être proposée aux patients à distance d'une rhabdomyolyse, afin de dépister une éventuelle évolution de la maladie vers la chronicité(30).

# Partie pratique

## 1 **Objectifs**

### 1.1 **Objectif principal**

Déterminer l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) secondaire à un rhabdomyolyse traumatique chez une population de patients polytraumatisés.

### 1.2 **Objectifs secondaires**

- 1) Déterminer l'impact pronostique de l'IRA avec comme critères de jugement : la mortalité et la durée d'hospitalisation.
- 2) Déterminer l'incidence des complications cardiaques chez ces patients, définies sur la base du taux de la troponine hypersensible.
- 3) Identifier des marqueurs prédictifs de la survenue de l'IRA chez ces patients.
- 4) Comparer l'efficacité du score McMahan, avec celles des autres paramètres, dans la prédiction de l'IRA et de la mortalité.

## 2 **Méthodes**

### 2.1 **Type et cadre de l'étude**

Il s'agit d'une étude prospective menée entre Décembre 2021 et Juin 2022, au niveau du service des urgences médico-chirurgicales du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon. Les patients sont d'abord pris-en charge dans l'unité de déchoquage, puis transférés selon le cas, dans l'unité de chirurgie ou de traumatologie. Les cas sévères sont transférés, après interventions, dans l'unité de soin intensif. Tous les bilans biologiques ont été réalisés dans le laboratoire des urgences.

### 2.2 **Population**

Dans cette étude prospective, les patients admis au niveau du service des urgences médico-chirurgicales présentant un traumatisme entre le 12 Décembre 2021 et le 16 Juin 2022 ont été inclus.

➤ Critères d'inclusion :

- Les patients ayant un ou plusieurs traumatismes.
- Les patients ayant une ou plusieurs fractures.

➤ Critères d'exclusion :

- Les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés ou non.

### 2.3 **Méthode de travail**

#### 2.3.1 **Recueil des données**

Une fiche d'exploitation (annexe 1) préétablie, soigneusement élaborée, rassemblant les données suivantes :

➤ Renseignements personnels

- Nom :
- Prénom :
- Sexe :
- Age :
- Motif d'hospitalisation :
- Date d'entrée :                   -     -
- Date de sortie ou du décès :   -     -
- Durée d'hospitalisation :
- Service :
- Antécédents :
  - Chirurgicaux :

- Médicaux :
- Traitements habituels ou occasionnels :
- Diagnostic :
- Paramètres cliniques :
  - L'état de conscience défini par le score de Glasgow.
  - La fréquence cardiaque.
  - La fréquence respiratoire.
  - La pression artérielle.
  - La diurèse.
  - La température.
  - La saturation pulsée en oxygène.
- Signes cliniques :
  - Fractures.
  - Hémorragies.
  - Œdèmes.
  - Épanchement.
  - Hématome.
  - Contusion.
  - Nausées et vomissements.
  - Traumatisme crânien.
  - Traumatisme Abdominal.
  - Traumatisme de l'appareil locomoteur.
  - Traumatisme Thoracique.
  - Troubles Neurologiques.
  - Troubles respiratoires.
  - Infections.
- Paramètres biochimiques :
  - Urée.
  - Créatininémie.
  - Glycémie.
  - Protéine C réactive hypersensible (shCRP).
  - Troponine hypersensible.
  - Protéinémie totale.
  - Albuminémie.
  - Alanine amino-transférase (TGP).

- Aspartate amino-transférase (TGO).
- Gamma-glutamyl transférase (γGT).
- Phosphatase alcaline (PAL).
- Créatine phospho-kinase (CPK).
- Lactate déshydrogénase (LDH).
- Acide urique.
- Phosphate ( $\text{PO}_3^-$ ).
- Cholestérol.
- Triglycéride.
- Ionogramme sanguin :  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ .
- Gazométrie.
- paramètres de l'FNS: globules blancs (WBC), globules rouge (RBC), taux d'hémoglobine (HGB), volume globulaire moyen (MCV), plaquettes (PLT), lymphocytes (LYM), monocytes (MXD), neutrophiles (NEUT).
- Traitements reçus au cours de la prise en charge.
- Evolution :
  - Sortant.
  - Décédé.

### 2.3.2 Renseignements cliniques

Ces renseignements ont été obtenus à partir des dossiers médicaux des malades, à la base recueillis par les médecins lors de l'interrogatoire et l'examen clinique, ou obtenus directement par entretien avec les médecins traitants.

#### ➤ Paramètres cliniques :

- L'état de conscience :

Il est estimée par le médecin à l'admission du patient en utilisant le **score de Glasgow** qui est une échelle permettant d'évaluer le niveau de conscience d'un patient, allant de 3 (coma profond) à 15 (personne parfaitement consciente). Il repose sur l'analyse de trois paramètres : l'ouverture des yeux, la réponse verbale et la réponse motrice.

- La fréquence cardiaque

C'est le nombre de battements cardiaques (pulsations) par minute. Chez l'adulte, en bonne santé, au repos elle se situe entre 60 et 80 pulsations par minute.

- La fréquence respiratoire

C'est le nombre de mouvement de soulèvement du thorax (inspiration) par minute. Chez l'adulte en bonne santé, au repos, la fréquence respiratoire varie entre 12 et 20 inspirations par minute.

- **La pression artérielle**

C'est la pression que le sang exerce sur la paroi des artères, représentée par la pression systolique (PAS) qui correspond au pic de pression de la systole cardiaque ; éjection du sang du ventricule, et la pression diastolique (PAD) qui correspond à la pression artérielle minimale lors du remplissage des ventricules. Elle est exprimée en mmHg, mesurée à l'aide d'un tensiomètre.

Une pression normale est définie par :

- PAS : 100 – 140 mmHg.
- PAD : 50 – 85 mmHg.

- **La diurèse**

C'est volume des urines émises en 24h, une examination de la qualité des urine est effectuée sur les urine prélevées (couleur, aspect). Des urines normales doivent avoir un aspect clair, limpide, une couleur claire et une quantité allant de 1,5 à 2 litres par jour.

- **La température corporelle**

Elle est exprimée en degrés CELCIUS est mesurée à l'aide d'un thermomètre électronique, elle est maintenue entre 36.1 et 37.8 dans les conditions physiologiques optimales pour les différentes activités de l'organisme.

- **La saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>)**

C'est la saturation de l'hémoglobine en oxygène mesurée par oxymétrie de pouls. Le principe repose sur l'émission de deux lumières (rouge et infrarouge), respectivement de 660 et 940 nm, et de la mesure de leur absorption par le flux pulsatile. L'absorption de la lumière rouge et infrarouge sera variable selon qu'elle rencontrera de l'hémoglobine réduite (Hb) non oxygénée ou de l'oxyhémoglobine (HbO<sub>2</sub>). L'oxymètre de pouls calcule la saturation du flux pulsatile, en éliminant les valeurs correspondant au sang veineux et capillaire.

La saturation du sang (SpO<sub>2</sub>), s'exprime en pourcentage. Sa valeur normale est située entre 90 % et 100 %.

➤ **Signes cliniques :**

Le bilan lésionnel est demandé par le médecin en fonction de l'état du patient et de la gravité du traumatisme, il comprend notamment : les différentes techniques d'imagerie médicale (scanner, radiographie et échocardiographie) et les techniques d'exploration de l'activité électrique (électrocardiogramme, électroencéphalogramme) à côté des bilans biologiques.

Le diagnostic des traumatismes de l'appareil locomoteur (fractures des membres, du bassin, des vertèbres...) est basé sur l'examen radiographique.

Les traumatismes crâniens (fracture, hémorragie, hématome, contusion cérébrale, œdème, syndrome d'engagement ...) et les lésions cérébrales traumatique nécessitent une tomodensitométrie cérébrale qui permet de déterminer les conséquences lésionnelles du traumatisme crânien.

Le diagnostic des traumatismes thoraciques (fracture de la clavicule et des côtes, pneumothorax, hémothorax, épanchement, contusion pulmonaire...) requiert un scanner, une échographie ou une radiographie thoracique.

Le diagnostic des traumatismes abdomino-pelviens (lésion de la paroi abdominale, des organes solides (foie, rate, pancréas, reins), viscères, hématome, hémopéritoine...) repose sur l'examen clinique (palpation) et est complété par une échographie ou un scanner abdominal.

Une enquête bactériologique est lancée systématiquement dès que le patient présente une hyperthermie, les examens bactériologiques demandés sont l'examen cytobactériologique des urines (ECBU) à la recherche d'infections urinaires, l'hémoculture devant tout épisode septique pour le diagnostic de bactériémie, les prélèvements pulmonaires (liquide de lavage broncho-alvéolaire LBA) est nécessaire pour le diagnostic des pneumopathies.

### **2.3.3 Mesure au laboratoire :**

Tous les examens biologiques ont été effectués au niveau du laboratoire des urgences médico-chirurgicales de l'hôpital Frantz fanon Blida.

#### ➤ Prélèvement sanguin :

Le prélèvement sanguin initial a été effectué, à l'admission, par ponction veineuse, au niveau du pavillon d'urgences (salle de déchoquage). Au cours du suivi, le prélèvement a été effectué dans le service d'admission (service de réanimation, de traumatologie ou de post-opératoire).

Le sang a été recueilli dans un tube contenant de l'héparine puis centrifugé pendant 04 minutes à 3000 tour/min afin de séparer le sérum du culot globulaire pour le

dosage des paramètres biochimiques, ou dans un tube contenant l'anticoagulant EDTA pour le dosage des paramètres de l'FNS.

La gazométrie a été réalisée sur du sang artériel prélevé par ponction de l'artère radiale ou fémoral recueilli dans une seringue hermétique contenant de l'héparine.

➤ Techniques de dosage :

• **Troponine I hypersensible**

Principe : méthode quantitative, immuno-enzymatique en sandwich, sur VIDAS®, BIOMERIEUX.

La Troponine est prise en sandwich par 2 anticorps :

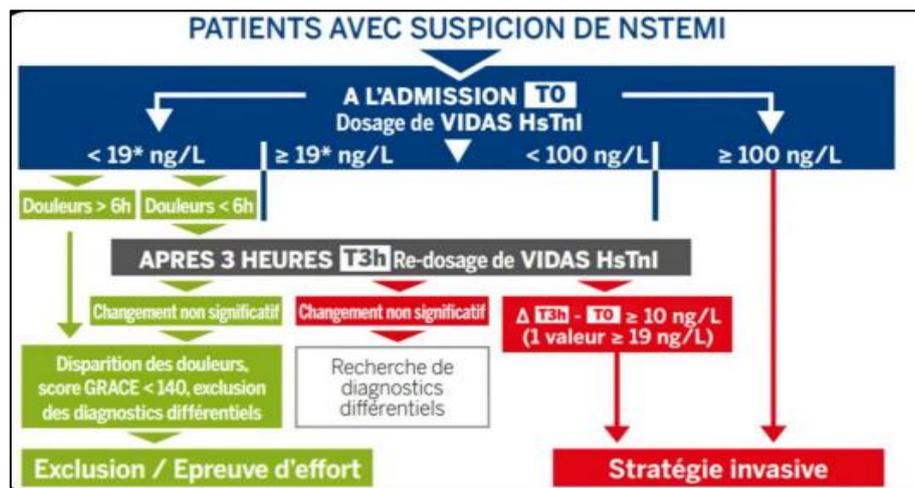
- Anticorps anti-Troponine libre marqué à la phosphatase alcaline.
- Anticorps anti-Troponine fixé sur un support solide.

Après les étapes de lavage et d'ajout de substrat « 4-Méthyl-ombelliferyl phosphate », l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit « 4-Méthyl-ombelliférol » dont la fluorescence émise est proportionnelle à la concentration de la Troponine présente dans l'échantillon.

Longueur d'onde :  $\lambda = 450 \text{ nm}$ .

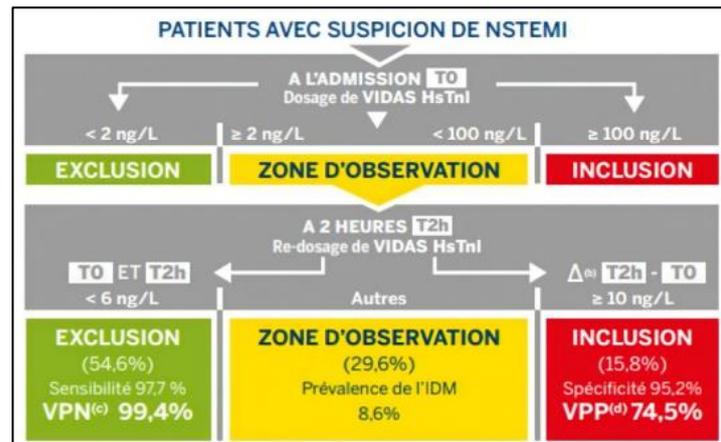
Valeurs de références :

- Limite de référence supérieure du 99e percentile définie à 19 ng/l.
- Les directives ESC (European Society of Cardiology) recommande l'algorithme 0h/3h pour le diagnostic précoce de l'IDM.



**Figure 7: Algorithme en 3h pour l'inclusion et l'exclusion d'un NSTEMI.**

- L'algorithme 0h/2h validé pouvant servir d'alternative aux cliniciens pour la détection précoce des SCA chez les patients NSTEMI, une exclusion sûre et une inclusion accélérée de l'IDM en seulement 2h.



**Figure 8: Algorithme en 2h pour l'inclusion et l'exclusion d'un NSTEMI.**

- **CRP hypersensible**

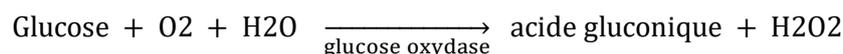
Principe : méthode quantitative immuno-turbidimétrique.

Les particules de réactif latex CRP sont sensibilisées avec des anticorps anti-protéine C-réactive humaine. Elles sont agglutinées lorsqu'elles sont mélangées aux échantillons qui contiennent de la CRP. L'agglutination cause une variation de l'absorbance qui dépend du contenu de la CRP dans l'échantillon qui peut être quantifié en comparaison avec un calibrateur d'une concentration connue de la CRP.

Valeurs de référence : < 10 mg/l.

- **Glycémie**

Principe : méthode enzymatique au glucose oxydase.



Longueur d'onde :  $\lambda = 505 \text{ nm}$  (492-550).

Valeurs de référence : 0,7-1,1 g/l.

- **Créatininémie**

Principe : méthode de Jaffé non compensée ; cinétique colorimétrique sans déprotéinisation.

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon.

Longueur d'onde :  $\lambda = 492 \text{ nm}$  (490-510).

Valeurs de référence :

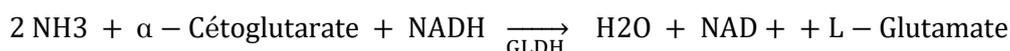
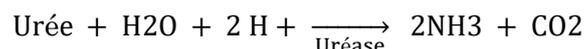
Homme: 7-14 mg/l.

Femme: 6-11 mg/l.

- **Urée**

Principe : Cinétique UV.

L'uréase catalyse l'hydrolyse de l'urée présente dans l'échantillon en ammoniac (NH<sub>3</sub>) et en anhydride carbonique (CO<sub>2</sub>). L'ammoniac formé est incorporé à l'α-cétoglutarate par l'action du glutamate déshydrogénase (GLDH) avec oxydation parallèle de la NADH à la NAD<sup>+</sup> :



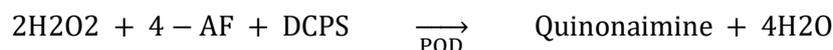
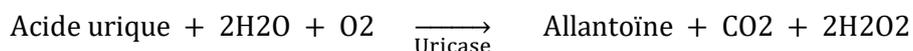
La diminution de la concentration de NADH, H<sup>+</sup> dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde : λ = 340 nm.

Valeurs de référence : 0.15-0.45 g/l (2.49-7.49 mmol/l).

- **Acide Urique (AU)**

Principe : L'acide urique est oxydé par l'uricase en allantoïne et peroxyde d'hydrogène (2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) qui, en présence de la peroxydase (POD), du 4-aminophénazone (4-AF) et du 2-4 Diclorophénol sulfonate (DCPS) forme un composé rosacé :



L'intensité de Quinonimine rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique présente dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde : λ = 505 nm.

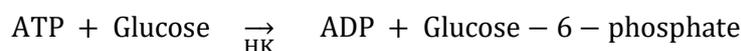
Valeurs de références :

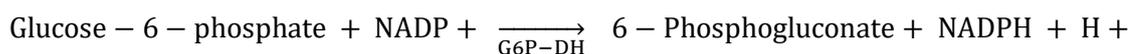
Homme: 25 - 60 mg/l.

Femme: 30 - 70 mg/l.

- **Créatine Phospho-kinase (CPK)**

Principe : La créatine kinase (CPK) catalyse le transfert réversible d'un groupe de phosphate de la phospho-créatine vers l'ADP. Cette réaction est couplée avec d'autres réactions catalysées par l'hexokinase (HK) et par la glucose-6- phosphate déshydrogénase (G6P-DH) :





La vitesse de formation de NADPH, déterminée par spectrophotométrie à  $\lambda$  340 nm, est proportionnelle à la concentration catalytique en CPK présente dans l'échantillon testé.

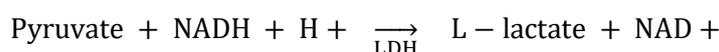
Valeurs de références :

Homme: 15-130 UI/L.

Femme: 15-110 UI/L.

- **LDH**

Principe : Le lactate déshydrogénase (LDH) catalyse la réduction du pyruvate au moyen de la NADH, selon la réaction suivante :



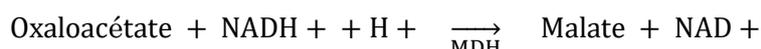
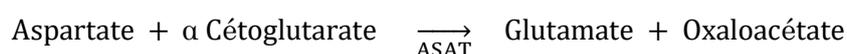
La vitesse de diminution de la concentration en NADH dans la méthode de détermination par photométrie est proportionnelle à la concentration catalytique de LDH dans l'échantillon testé.

Longueur d'ondes :  $\lambda = 340$  nm.

Valeurs de référence : 230-460 UI/L.

- **Aspartate Amino-transférase (ASAT) :**

Principe : L'ASAT appelée également transaminase glutamo-oxaloacétique (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate. L'oxaloacétate produit est réduit en malate en présence de la malate déshydrogénase (MDH) et NADH :



La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée par spectrophotométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ASAT dans l'échantillon.

Longueur d'ondes :  $\lambda = 340$  nm.

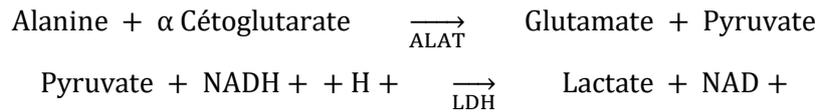
Valeurs de référence :

Homme < 38 UI/L.

Femme < 31 UI/L.

- **Alanine Amino-transférase (ALAT) :**

Principe : L'ALAT appelée transaminase glutamo-pyruvique ( TGP) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate avec formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence du lactate déshydrogénase (LDH) et NADH :



La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALAT dans l'échantillon.

Longueur d'ondes :  $\lambda=340$  nm.

Valeurs de référence :

Homme < 40 UI/L.

Femme < 32 UI/L.

- **Ionogramme (Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>) :**

Principe : méthode potentiométrique par électrode sélective.

Le système de mesure se comporte comme une pile avec deux électrodes (électrode de référence et l'autre de mesure). Il permet de mesurer la différence de potentiel créé par la présence des ions dans la solution.

Valeurs de référence :

Na<sup>+</sup> : 135-145 mmol /l.

K<sup>+</sup> : 3,5-5.0 mmol/l.

### 2.3.4 **Analyses statistiques**

Les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombres de cas ou de pourcentages, les variables quantitatives continues sont présentées par leurs moyennes et écarts-types.

Pour comparer entre les deux groupes prédéfinis (avec et sans IRA), nous avons utilisé selon les cas :

- Le test de Chi2 ( $\chi^2$ ) ou le test exact de Fischer pour comparer des variables qualitatives.
- Le test t de student pour comparer les variables quantitatives.

À fin de comparer les caractéristiques des patients avec et sans IRA et déterminer les variables qui sont associées de façon significative à la survenue d'une IRA, nous avons procédé à une analyse bi-variée. L'association entre les variables et la survenue d'une IRA est exprimée par l'Odds ratio (OR) accompagné de son intervalle de confiance à 95%.

Pour estimer les cut-offs de créatininémie, de troponine, du taux des globules blancs et du score McMahon permettant de prédire l'IRA et la mortalité dans notre population avec la meilleure sensibilité et spécificité, nous avons utilisé les courbes ROC.

En ce qui concerne l'impact pronostique de l'IRA, nous avons estimé et tracé les courbes de survie (Kaplan-Meier) pour les deux groupes (avec et sans IRA). Les courbes de survie entre les deux groupes sont comparées en utilisant le test du LogRank.

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel SPSS, la version 25.

Une valeur de  $p < 0.05$  est jugée statistiquement significative.

### 3 Résultats

#### 3.1 Analyse descriptive

##### 3.1.1 Population

Durant notre période d'étude nous avons colligé au total 69 patients présentant une rhabdomyolyse post-traumatique qui ont été admis au niveau des urgences médico-chirurgicales du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon, entre le 12 Décembre 2021 et le 16 Juin 2022.

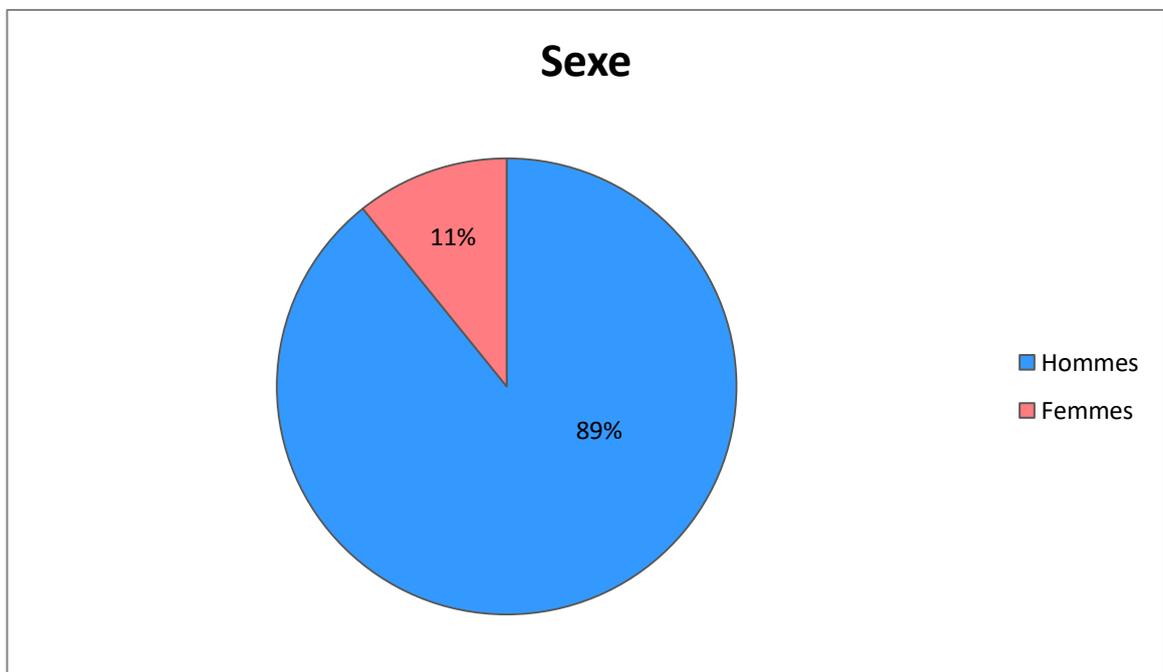
Dans le but de respecter les critères d'inclusion et les objectifs que nous nous somme assignés, ont été exclus de l'étude analytique 4 patients par manque de renseignements cliniques et biologiques.

Au final, ont été inclus dans cette étude une population de 65 patients avec rhabdomyolyse post-traumatique.

##### 3.1.2 Données démographiques

###### 3.1.2.1 Répartition des patients en fonction du sexe

La répartition de la population selon le sexe (figure 01) montre une nette prédominance masculine avec un sex-ratio de 8.28 (H/F).



**Figure 9 : Répartition de la population en fonction du sexe.**

###### 3.1.2.2 Répartition des patients en fonction de l'âge

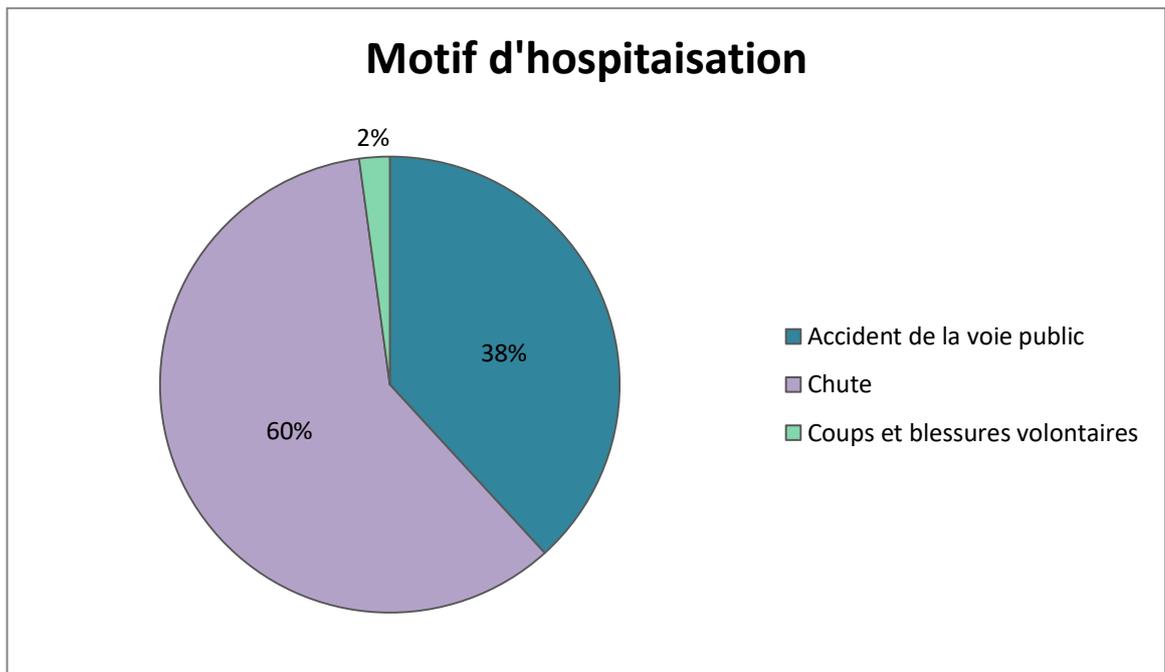
Dans notre série, l'âge des patients est compris entre 8 et 86 ans. Le tableau 04 présente la moyenne et l'écart type de l'âge de notre population (tableau 04).

**Tableau 4: Moyenne et écart type de l'âge de notre population.**

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
Âge (ans)	43.8	22.8	8	68

### 3.1.2.3 Répartition selon le motif d'hospitalisation

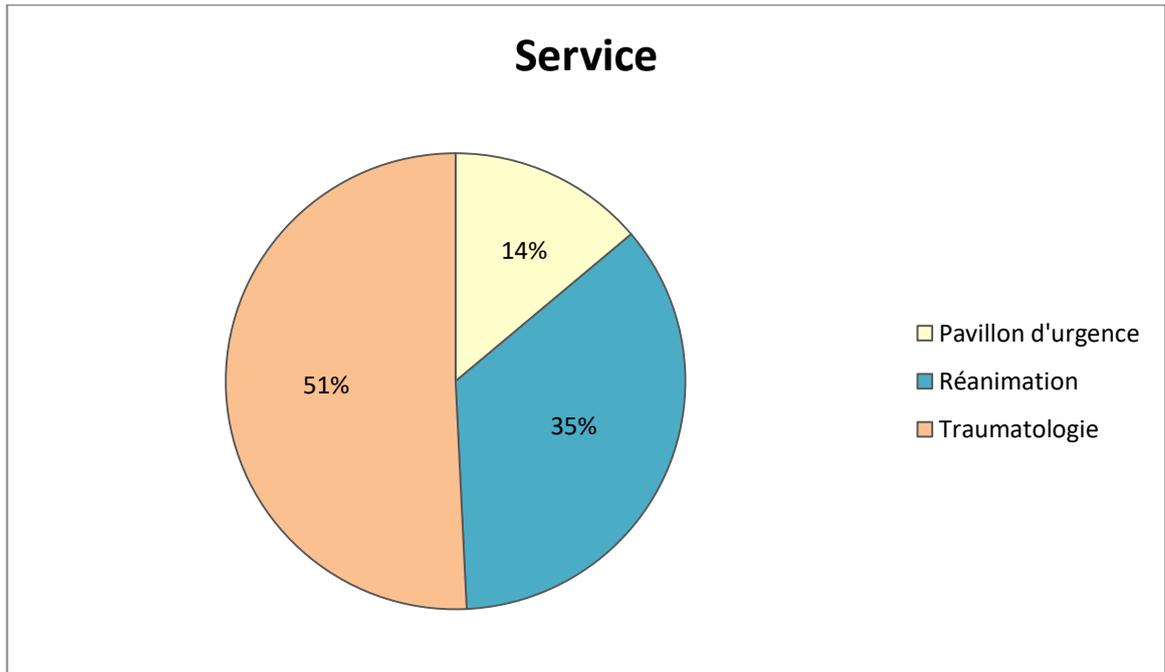
Le motif majeur d'hospitalisation était les chutes soit 60% des causes, les accidents de la voie publique représentent 38% et seulement 2% étaient dues à des coups et blessures volontaires (figure 10).



**Figure 10: Répartition de la population en fonction du motif d'hospitalisation.**

### 3.1.2.4 Répartition selon le service

La plupart de nos patients étaient hospitalisés en service de traumatologie (soit 51%) constitué essentiellement de patients fracturés, tandis que les patients présentant des traumatismes plus graves étaient hospitalisés en réanimation (soit 35%), une minorité n'a pas quitté la salle de déchocage en pavillon d'urgence (soit 14%) vu que leur durée d'hospitalisation était trop court soit ils y sont décédés ou que leur état ne nécessitait pas une hospitalisation.



**Figure 11: Répartition de la population en fonction du service.**

### 3.1.3 Données cliniques

Les renseignements cliniques documentés incluent : les antécédents médicaux, le diagnostic, les résultats d'examens, les comptes rendus, les interventions chirurgicales, la prise en charge, le suivi et les éventuelles complications.

#### 3.1.3.1 Type de traumatisme (diagnostic)

La majorité de nos patients sont des fracturés (soit 51.6%), tandis que les autres présentent des traumatismes de gravité variables (soit 48.4%).

**Tableau 5: Répartition des patients selon le type du traumatisme. (n= 64)**

	Polytraumatisés	Fracturés	Total
N	31	33	64
%	48.4	51.6	100

#### 3.1.3.2 Les antécédents médicaux personnels

Les principaux antécédents médicaux personnels pouvant affecter la fonction rénale sont : (Tableau 06)

L'HTA: 9 patients soit 14.8 %.

La toxicomanie et l'alcoolisme: 4 patients soit 6.6 %.

**Tableau 6: Répartition des antécédents médicaux dans notre série.**

	<b>HTA</b>	<b>Toxicomanie et alcoolisme</b>
<b>N</b>	9	4
<b>%</b>	14.8	6.6

### 3.1.3.3 Paramètres cliniques

Les paramètres cliniques surveillés durant notre étude sont représentés dans les tableaux 07 et 08.

**Tableau 7: Moyenne et écart type des paramètres cliniques de notre série.**

	<b>FC</b>	<b>FR</b>	<b>PAS</b>	<b>PAD</b>	<b>Température</b>	<b>SaO2</b>
<b>Moyenne</b>	99.5	38.4	117.3	66	38	95.4
<b>Écart type</b>	42.9	45.1	25.4	23	1.6	6
<b>Minimum</b>	26	14	60	30	33.5	79
<b>Maximum</b>	144	140	160	150	40.5	100

**FC** : Fréquence cardiaque, **FR** : Fréquence respiratoire, **PAS** : Pression artérielle systolique, **PAD** : Pression artérielle diastolique, **SaO2** : saturation pulsée en oxygène.

**Tableau 8: Répartition des patients en fonction de l'état de conscience estimé selon l'échelle de Glasgow.**

<b>Échelle de Glasgow /15</b>	<b>Conscience sévèrement altérée &lt; 8</b>	<b>Conscience modérément altérée 9 – 12</b>	<b>Conscience légèrement altérée &gt; 12</b>	<b>Conscience normale 15</b>
<b>N</b>	16	2	0	42
<b>%</b>	26.6	3.3	0	70

### 3.1.3.4 Signes cliniques

Les principaux signes cliniques présentés par nos patients sont présentés, avec leurs effectifs dans la figure 12.

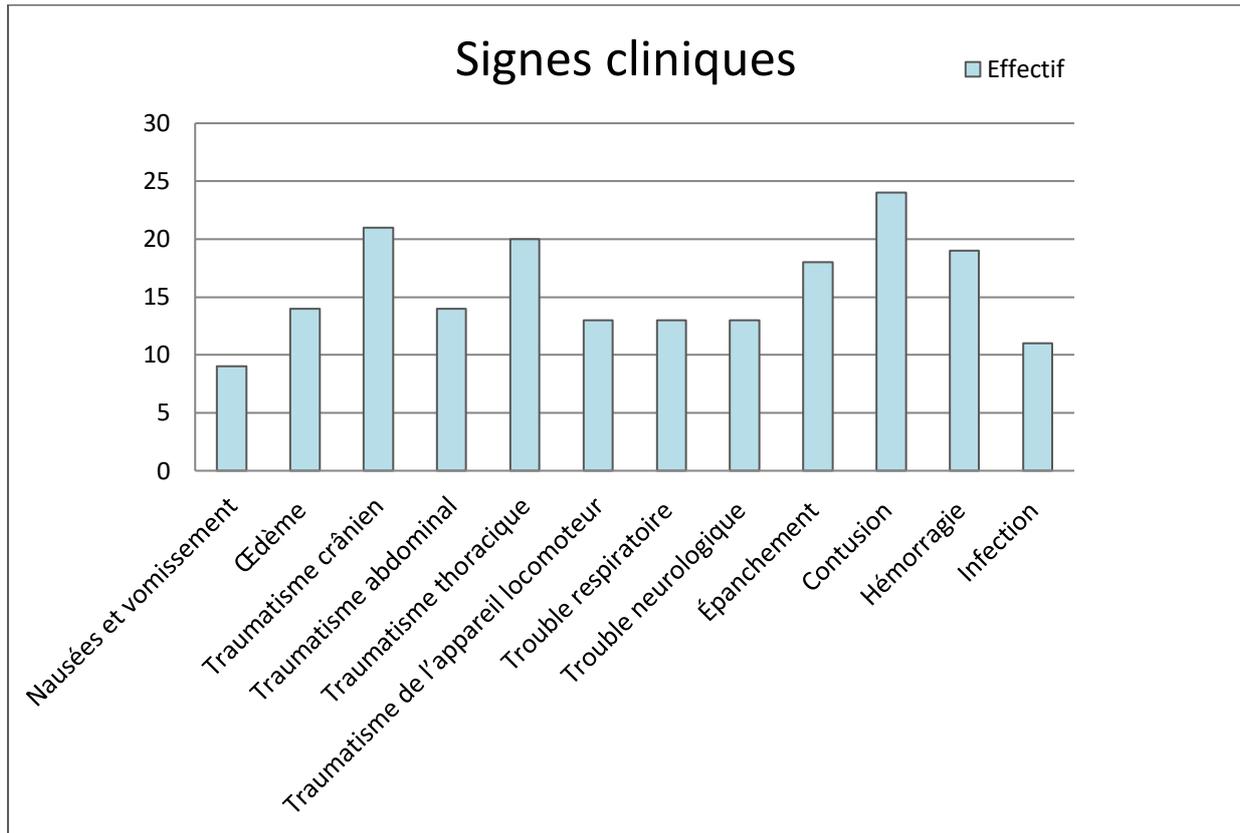


Figure 12: Principaux signes cliniques présentés par les patients.

### 3.1.4 Bilans biologiques à l'admission

Plusieurs paramètres biologiques ont été dosés à l'admission des patients permettant l'estimation de l'atteinte des organes internes et son impact sur les différentes fonctions de l'organisme (rénales, hépatiques, l'équilibre acido-basique et l'équilibre hydro-électrolytique) comme évaluer dans les tableaux 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 et 20.

#### 3.1.4.1 Marqueurs de lyse musculaire et cellulaire

Tableau 9: Moyenne et écart type des paramètres de lyse cellulaire dans notre série.

	CPK	LDH	Acide urique	PO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
<b>Moyenne</b>	1245,5	312,2	40,6	28
<b>Écart type</b>	1719,3	214,1	20,8	9,3
<b>Minimum</b>	108	121	18	17
<b>Maximum</b>	9480	1052	126	56

CPK : UI/l, LDH : UI/l, Acide urique : mg/l, PO<sub>3</sub><sup>-</sup> : mg/l.

#### 3.1.4.2 Bilan rénale

Tableau 10: Moyenne et écart type de la créatininémie et de l'urée plasmatiques dans notre série.

	Urée plasmatique	Créatininémie
Moyenne	0,4	10,9
Écart type	0,2	8,8
Minimum	0,1	4
Maximum	1,3	62

Urée plasmatique : g/l, Créatininémie : mg/l

### 3.1.4.3 Bilan hépatique

Tableau 11: Moyenne et écart type des paramètres du bilan hépatique dans notre série.

	PAL	ΥGT	TGO	TGP	TGO/TGP
Moyenne	181,2	32,9	71,5	49,7	1,8
Écart type	99,4	44,1	114,6	64,5	1,2
Minimum	73	6	10	3	0,2
Maximum	483	251	778	326	6,3

PAL : UI/l, ΥGT : UI/l, TGO : UI/l, TGP : UI/l

### 3.1.4.4 Bilan lipidique

Tableau 12: Moyenne et écart type de la cholestérolémie et de la triglycéridémie dans notre série.

	Cholestérolémie	Triglycéridémie
Moyenne	1,3	0,9
Écart type	0,4	0,4
Minimum	0,5	0,3
Maximum	2,1	2,21

Cholestérolémie : g/l, Triglycéridémie: g/l

### 3.1.4.5 La glycémie

Tableau 13: Moyenne et écart type de la glycémie dans notre série.

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
Glycémie (g/l)	1,3	0,5	0,7	4,3

### 3.1.4.6 Marqueur de l'inflammation

Tableau 14: Moyenne et écart type de la CRP dans notre série.

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
hsCRP (mg/l)	96,2	81,5	1,5	222

### 3.1.4.7 Albuminémie, protidémie et Calcémie

Tableau 15: Moyenne et écart type de l'albuminémie, la protidémie et la calcémie dans notre série.

	Albuminémie	Protidémie	Ca total
Moyenne	37,3	58	2,2
Écart type	6,4	7,6	0,3
Minimum	14	36	1,6
Maximum	47	72	3

Albuminémie : g/l, Protidémie : g/l, Calcium total : mmol/l

### 3.1.4.8 Marqueur de la fonction cardiaque

Tableau 16: Moyenne et écart type de la troponine dans notre série.

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
Troponine (ng/l)	79,6	250,5	1,5	1545,8

### 3.1.4.9 Ionogramme sanguin

Tableau 17: Moyenne et écart type des paramètres de l'ionogramme sanguin dans notre série.

	Natrémie Na <sup>+</sup>	Kaliémie K <sup>+</sup>	Chlorémie Cl <sup>-</sup>
Moyenne	139,5	3,9	109,1
Écart type	4,4	0,7	8,7
Minimum	124	2,4	97,9
Maximum	148,1	6,3	140

Na<sup>+</sup> : mmol/l, K<sup>+</sup> : mmol/l, Cl<sup>-</sup> : mmol/l

### 3.1.4.10 Gazométrie

Tableau 18: Moyenne et écart type des paramètres de la gazométrie dans notre série.

	pH	PO <sub>2</sub>	PCO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H <sup>+</sup>	Glucose	Lactate
Moyenne	7,3	132,6	42,5	25,9	39,7	5,4	1,2
Écart type	0,4	89,5	10,5	5,2	11,2	1,3	0,3
Minimum	6	44	24,1	21,5	27,7	4,1	0,9
Maximum	7,5	321	57,6	40,5	59,3	7,5	1,6

PO<sub>2</sub>/PCO<sub>2</sub> : mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : mmol/l, H<sup>+</sup> : nmol/l, Glucose : mmol/l Lactate : mmol/l

### 3.1.4.11 Numération de la formule sanguine (FNS)

Tableau 19: Moyenne et écart type des paramètres de l'FNS dans notre série.

	WBC	WBC	HGB	HCT	MCV	PLT	LYM	NEUT	NLR
<b>Moyenne</b>	13,6	4,3	12,3	36,7	85,6	251	1,9	10	0,2
<b>Écart type</b>	6	1	2,6	10,9	5,9	101	1,4	5	0,2
<b>Minimum</b>	3,2	2	6,8	20,1	64,1	73	0,4	2,6	0,04
<b>Maximum</b>	33,4	6,9	17,4	93,2	100,5	562	7,5	28,2	1,3
<b>Unités</b>	10 <sup>3</sup> /μL	10 <sup>6</sup> /μL	g/dL	%	fL	10 <sup>3</sup> /μL	10 <sup>3</sup> /μL	10 <sup>3</sup> /μL	

### 3.1.5 Score Mc Mahon

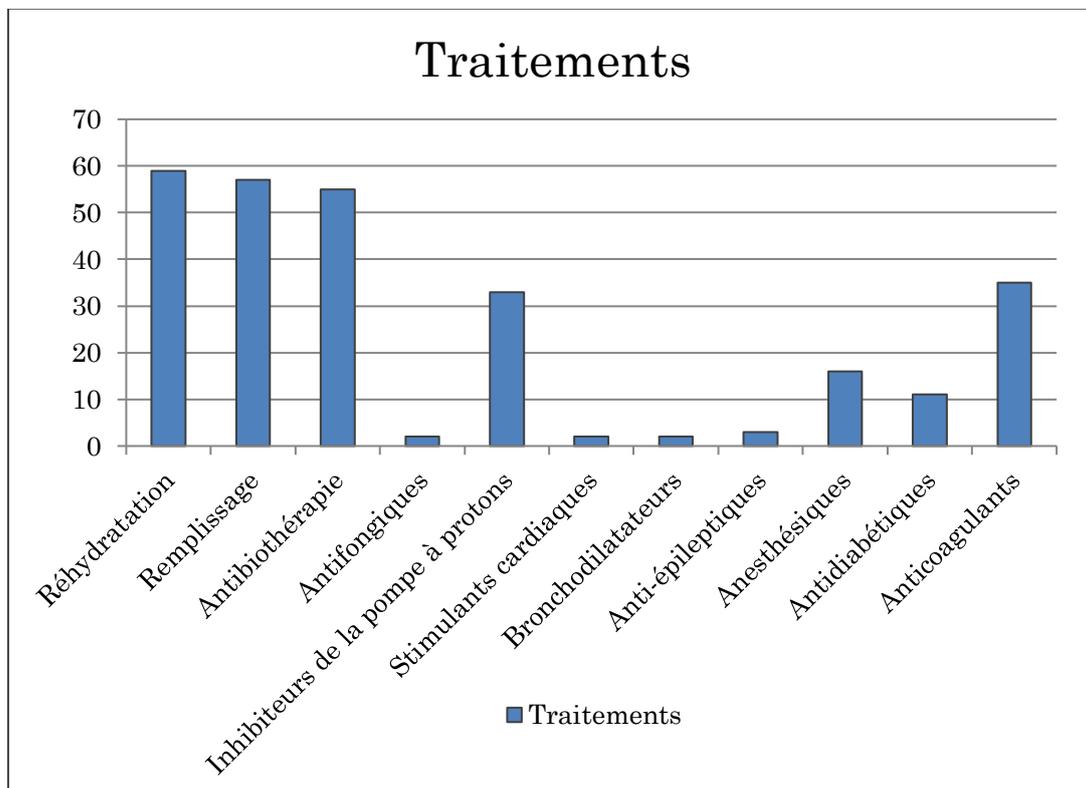
Un score prédictif de l'IRA et de la mortalité chez les patients ayant une rhabdomyolyse quel que soit son étiologie a été calculé pour les patients de notre série à partir de données démographiques (âge et sexe) et de paramètres biologiques dosés à l'admission (créatinine, CPK, calcium, phosphate et bicarbonate), les résultats sont élargis dans le tableau 21.

**Tableau 20 : Répartition des patients de notre série selon le score McMahan.**

	3	4.5	5	5.5	6	6.5	7.5	8	8.5	9
<b>N</b>	28	9	7	6	6	2	3	2	1	1
<b>%</b>	43.1	13.8	10.8	9.2	9.2	3.1	4.6	3.1	1.5	1.5

### 3.1.6 Prise en charge thérapeutique

La figure 13 présente les principaux traitements administrés aux patients au cours de leur hospitalisation.



**Figure 13: Principaux traitements administrés aux patients au cours de leur hospitalisation.**

### 3.1.7 Évolution et pronostic

Nous avons pu faire le suivi de tous les patients (n=65) au cours de leur hospitalisation en ce qui concerne la mortalité et le développement de l'IRA, cependant l'évaluation de la fonction cardiaque n'était possible que pour 61 patients.

- 19 patients sont décédés au cours de leur hospitalisation entre le 1<sup>er</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour. (tableau 22)

**Tableau 21: La mortalité des patients de notre série. (n=65)**

	Survivants	Décédés	Total
N	46	19	65
%	70.8	29.2	100

- 16 patients ont développé une IRA au cours de leur hospitalisation. l'IRA est survenue entre le 1<sup>er</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour. (tableau 23)

**Tableau 22: Développement de l'IRA chez les patients de notre série.**

	Survivants	Décédés	Total
N	16	49	65
%	24.6	75.4	100

- 17 patients ont présenté une complication cardiaque au cours de leur hospitalisation ; ces complications sont survenues entre le 1<sup>er</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour. (tableau 23)

**Tableau 23: Développement d'une complication cardiaque chez les patients de notre série. (n=61)**

	Complication cardiaque		Total
	Oui	Non	
N	17	44	61
%	27.9	72.1	100

## 3.2 Étude analytique

### 3.2.1 IRA et facteurs de risque prédictifs de sa survenue :

#### 3.2.1.1 Comparaison des caractéristiques générales des patients avec et sans IRA :

Une analyse bi-variée présentée dans les tableaux 24, 25, 26 et 27, a été réalisée à fin de comparer les caractéristiques des patients avec et sans IRA.

Paramètres		IRA (-)	IRA (+)	OR	IC 95%	P
		n(%)	n(%)			
Diagnostic	Polytraumatisé	18(37.5%)	13(81.2%)	4.6	[1.5-14.7]	0.002
	Fracturé	30(62.5%)	3(18.8%)			
Sexe	H	43(87.8%)	15(93.8%)	1.8	[0.3-11.7]	0.5
	F	6(12.2%)	1(6.2%)			
Service	Pavillon d'urgence	7(14.3%)	2(12.5%)	-	-	0.004
	Traumatologie	30(61.2%)	3(18.8%)			
	Réanimation	12(24.5%)	11(68.8%)			
HTA	Oui	6(13%)	3(20%)	1.7	[0.4-7.7]	0.5
	Non	40(87%)	12(80%)			
Toxicomanie	Oui	3(6.5%)	1(6.7%)	1	[0.1-10.7]	1
	Non	43(93.5%)	14(93.3%)			

Paramètres		IRA (-)	IRA (+)	OR	IC 95%	P
Nausées et vomissements	Oui	6(14.3%)	3(20%)	1.5	[0.3-7]	0.6
	Non	36(85.7%)	12(80%)			
Œdèmes	Oui	6(14.3%)	8(53.3%)	6.9	[1.8-26]	0.003
	Non	36(85.7%)	7(46.7%)			
Traumatisme crânien	Oui	31(27.9%)	6(60%)	3.9	[1.1-3.2]	0.03
	Non	12(72.1%)	9(40%)			
Traumatisme abdominal	Oui	7(16.7%)	7(46.7%)	4.4	[1.2-16]	0.01
	Non	35(83.3%)	8(53.3%)			
Traumatisme locomoteur	Oui	(14.3%)	(46.7%)	5.3	[1.4-20]	0.01
	Non	(85.7%)	(53.3%)			
Traumatisme thoracique	Oui	10(23.8%)	10(66.7%)	6.4	1.8-23.1	0.003
	Non	32(76.2%)	5(33.3%)			
Trouble respiratoire	Oui	5(11.9%)	8(53.3%)	8.5	[2.1-3.6]	0.001
	Non	37(88.1%)	7(46.7%)			
trouble Neurologique	Oui	7(16.7%)	6(40.0%)	3.3	[1-12.4]	0.06
	Non	35(83.3%)	9(60.0%)			
Épanchements	Oui	10(23.8%)	8(53.3%)	3.657	[1.1-12.6]	0.03
	Non	32(76.2%)	7(46.7%)			
Hémorragie	Oui	11(25.6%)	8(53.3%)	3.3	[1-11.3]	0.04
	Non	32(74.4%)	7(46.7%)			

<b>Infection</b>	Oui	5(11.9%)	6(40.0%)	4.9	[1.2-20]	0.01
	Non	7(88.1%)	9(60.0%)			
<b>Hématome</b>	Oui	8(19.0%)	6(40.0%)	0.5	[0.2-1.1]	0.1
	Non	34(81.0%)	9(60.0%)			

<b>Tableau 26 : traitements pris par les patients avec et sans IRA :</b>						
Paramètres		IRA (-)	IRA (+)	OR	IC 95%	P
<b>Réhydratation</b>	Oui	46(100.0%)	13(92.9%)	4.5	[2.8-7.3]	0.06
	Non	0(0.0%)	1(7.1%)			
<b>Remplissage</b>	Oui	43(93.5%)	14(100.0%)	1.3	[1.1-1.5]	0.3
	Non	3(6.5%)	0(0.0%)			
<b>Antibiothérapie</b>	Oui	41(89.1%)	14(100.0%)	1.3	[1.2-1.6]	0.2
	Non	5(10.9%)	0(0.0%)			
<b>Antifongiques</b>	Oui	0(0.0%)	2(14.3%)	0.2	[0.1-0.3]	0.009
	Non	46(100.0%)	12(85.7%)			
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons</b>	Oui	22(47.8%)	11(78.6%)	4.0	[1-16.2]	0.04
	Non	24(52.2%)	3(21.4%)			
<b>Stimulants cardiaques</b>	Oui	1(2.1%)	1(7.1%)	0.4	[0.1-1.9]	0.3
	Non	46(97.9%)	13(92.9%)			
<b>Bronchodilatateurs</b>	Oui	1(2.1%)	1(7.1%)	0.4	[0.1-1.9]	0.3
	Non	46(97.9%)	13(92.9%)			
<b>Antiépileptiques</b>	Oui	1(2.2%)	2(14.3%)	0.3	[0.1-0.8]	0.06
	Non	45(97.8%)	12(85.7%)			
<b>Antidiabétiques</b>	Oui	5(10.9%)	6(42.9%)	6.2	[1.5-25.1]	0.007
	Non	41(89.1%)	8(57.1%)			
<b>Neuro-sédatifs</b>	Oui	6(12.8%)	10(71.4%)	7.1	[4 -72.2]	0.00001
	Non	41(87.2%)	4(28.6%)			
<b>Anticoagulants</b>	Oui	30(65.2%)	5(35.7%)	2.5	[1-6.6]	0.05
	Non	16(34.8%)	9(64.3%)			

### 3.2.1.2 Recherche des facteurs de risque prédictifs du IRA:

Une analyse bi-variée permet de calculer les odds ratio (OR) et leurs intervalles de confiance(IC). Ces derniers représentent une mesure de l'OR et leurs intervalles de confiance.

À travers les résultats du tableau ..., on note que:

- l'IRA est plus fréquente chez les sujets diagnostiqués pour poly-traumatisme par rapport à ceux ayant des fractures. En effet, les sujets polytraumatisés avaient 4.6 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets fracturés,  $p=0.002$ .
- l'IRA est plus fréquente chez Les hommes par rapport aux femmes. Les hommes avaient 2.6 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux femmes.
- l'IRA est plus fréquente chez les sujets diagnostiqués pour œdèmes avec 6.9 fois plus de risque par rapport au sujet sans œdèmes,  $p=0.003$ .
- l'IRA est plus fréquente chez les sujets diagnostiqués pour un traumatisme crânien avec 3.9 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets sans

traumatisme crânien,  $p=0.03$ .

- l'IRA est plus fréquente chez les sujets diagnostiqués pour un traumatisme abdominal est multiplié par un facteur de 4.4 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets sans traumatisme abdominal,  $p= 0.01$ .
- l'IRA est plus fréquente chez les sujets diagnostiqués pour des traumatismes de l'appareil locomoteurs avec 5.3 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets sans traumatisme l'appareil locomoteurs,  $p=0.01$ .
- l'IRA est plus fréquente chez les sujets diagnostiqués pour un traumatisme thoracique avec 6.4 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets sans traumatisme thoracique,  $p=0.003$ .
- l'IRA est plus fréquente chez les sujets diagnostiqués pour des troubles respiratoires avec 8.5 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets sans troubles respiratoires,  $p=0.001$ .
- l'IRA est plus fréquente chez les sujets diagnostiqués pour des épanchements avec 3.7 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets sans épanchements,  $p=0.03$ .
- l'IRA est plus fréquente chez les sujets diagnostiqués pour des hémorragies avec 3.3 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets sans hémorragies,  $p=0.04$ .
- l'IRA est plus fréquente chez les sujets diagnostiqués pour des infections avec 4.9 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets sans infections,  $p=0.01$ .
- l'IRA est plus fréquente chez les sujets traités par antifongiques 0.2 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets sans antifongiques,  $p=0.009$ .
- l'IRA est plus fréquente chez les sujets traités par les inhibiteurs de la pompe à proton est multiplié par un facteur de 4.0 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets sans les inhibiteurs de la pompe à proton,  $p=0.04$ .
- l'IRA est plus fréquente chez les sujets traités par antidiabétiques avec 6.2 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets sans antidiabétiques,  $p=0.007$ .
- l'IRA est plus fréquente chez les sujets traités par neuro-sédats avec 17.1 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets sans neuro-sédation,  $p=0.00001$ .
- l'IRA est plus fréquente chez les sujets traits par anticoagulants avec 2.5 fois plus de risque de développer une IRA comparés aux sujets sans anticoagulants,  $p=0.05$ .

<b>Tableau 27 : Caractéristiques biocliniques des patients avec et sans IRA:</b>					
<b>Paramètres</b>	<b>IRA</b>	<b>N</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Écart type</b>	<b>P</b>
<b>Age (année)</b>	Non	45	46.1	21.1	0.1
	Oui	15	36.9	26.5	
<b>McMahon (score)</b>	Non	49	4.1	1.4	0.00001
	Oui	16	5.9	1.8	
<b>Glasgow Score (/15)</b>	Non	45	13.3	3.5	0.001
	Oui	15	9	5.2	
<b>FC (bpm)</b>	Non	5	105.8	42.6	0.6
	Oui	8	95.6	45.5	
<b>FR (cpm)</b>	Non	3	23.0	4.4	0.4
	Oui	4	50.0	60.3	
<b>PAS (mm Hg)</b>	Oui	16	121.1	19.5	0.3
	Non	11	111.8	32.4	
<b>PAD (mm Hg)</b>	Oui	16	67.5	14.4	0.6
	Non	11	63.6	32.4	
<b>T°(C)</b>	Oui	7	37.5	1.9	0.2
	Non	6	38.5	1.2	
<b>SPO2</b>	Non	16	95.0	6.6	0.7
	Oui	12	95.8	5.2	
<b>Urée plasmatique</b>	Non	48	0.4	0.2	0.03
	Oui	16	0.5	0.3	
<b>Créatinémie</b>	Non	47	8.5	2.0	0.00001
	Oui	15	18.2	15.7	
<b>Glycémie</b>	Non	46	1.3	0.6	0.5
	Oui	15	1.2	0.3	
<b>CRP</b>	Non	36	90.6	85.7	0.3
	Oui	10	116.2	63.7	
<b>Troponine</b>	Non	41	20.3	55.3	0.00001
	Oui	10	322.9	503.1	
<b>Protidémie</b>	Non	38	58.2	7.6	0.7
	Oui	10	57.3	8.2	
<b>Albuminémie</b>	Non	40	37.1	6.7	0.6
	Oui	10	38.0	5.4	
<b>TGO</b>	Non	43	69.9	125.9	0.7
	Oui	11	77.9	54.6	
<b>TGP</b>	Non	41	46.8	66.1	0.5
	Oui	11	60.6	59.7	
<b>TGP/TGO</b>	Non	41	1.7	1.0	0.2
	Oui	11	2.2	1.8	
<b>γGT</b>	Non	41	35	49.2	0.5
	Oui	11	25.1	12.2	
<b>PAL</b>	Non	37	165	87.7	0.03
	Oui	11	236	120.3	
<b>CPK</b>	Non	48	954	1199.4	0.007
	Oui	12	2411.7	2802.6	
<b>LDH</b>	Non	27	299.3	190.9	0.4
	Oui	7	362.0	301.4	
<b>Acide urique</b>	Non	35	35.6	13.6	0.001

	Oui	9	60.2	31.4	
<b>PO3-</b>	Non	29	26.6	6.7	0.05
	Oui	7	34.1	15.7	
<b>Cholestérolémie</b>	Non	37	1.3	0.4	0.06
	Oui	11	1.1	0.3	
<b>Triglycéridémie</b>	Non	36	1	0.4	0.5
	Oui	10	0.9	0.4	
<b>PH</b>	Non	6	7.1	0.6	0.2
	Oui	7	7.4	0.1	
<b>PO2</b>	Non	5	87.0	31.8	0.1
	Oui	6	170.7	106.7	
<b>PCO2</b>	Non	5	37.6	13.9	0.1
	Oui	7	46.0	6.3	
<b>Na<sup>+</sup></b>	Non	36	139.5	3.7	0.9
	Oui	12	139.6	6.1	
<b>K<sup>+</sup></b>	Non	36	4	0.6	0.5
	Oui	12	4.0	1.0	
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Oui	27	2.1	0.3	0.9
	Non	4	2.2	0.2	
<b>Cl<sup>-</sup></b>	Non	19	108.5	9.5	0.3
	Oui	5	111.2	4.3	
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	Non	5	23.5	1.7	0.1
	Oui	8	27.4	6.2	
<b>H<sup>+</sup></b>	Non	2	34.5	9.6	0.4
	Oui	5	41.8	12.1	
<b>Lactate</b>	Non	1	1.6		0.1
	Oui	4	1.1	0.2	
<b>GB</b>	Non	42	12.1	4.9	0.001
	Oui	14	18	7.1	
<b>GR</b>	Non	40	4.3	1	0.4
	Oui	13	4.0	1	
<b>HGB</b>	Non	43	12.3	2.5	0.8
	Oui	14	12.4	3	
<b>HCT</b>	Non	42	37.2	11.7	0.5
	Oui	14	35.3	8.0	
<b>MCV</b>	Non	38	85.6	6.5	0.8
	Oui	13	85.8	3.7	
<b>PLT</b>	Non	43	241.3	101.8	0.2
	Oui	15	278.8	96.7	
<b>LYM</b>	Non	38	1.6	1.0	0.01
	Oui	13	2.7	2.1	
<b>NEUT</b>	Non	38	8.9	3.8	0.005
	Oui	12	13.4	6.7	
<b>NLR</b>	Non	38	0.2	0.1	0.1
	Oui	12	0.3	0.4	

**FC** : fréquence cardiaque, **FR** : fréquence respiratoire, **PAS** : pression artérielle systolique, **PAD** : pression artérielle diastolique, **SPO2** : saturation pulsée en O2, **TGO** : transaminase glutamo-oxaloacétique, **TGP** : transaminase glutamo-pyruvique, **γGT** : gamma-glutamyl transférase, **PAL** : alcaline phosphatase, **CPK** : créatine-phosphokinase, **LDH** : lactate déshydrogénase, **PO3-** :phosphore, **Ph** : potentiel hydrogène, **PO2** :pression partielle d'oxygène, **PCO2** : pression partielle du gaz carbonique, **Ca2+** :

calcium, **Cl<sup>-</sup>** : chlorure, **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** : bicarbonate, **GB** : globules blancs, **GR** : globule rouge, **HGB** : hémoglobine, **HCT** : hématocrite, **MCV** : volume globulaire moyen, **LYM** : lymphocyte, **NEUT** : neutrophile, **NLR** : neutrophile lymphocyte ratio, **PLT** : plaquettes, **Na<sup>+</sup>** : natrémie, **K<sup>+</sup>** : kaliémie, **CRP** : protéine C réactive.

L'analyse des données permet de constater que :

- Le score de Glasgow était significativement plus bas chez les patients qui ont développé une IRA.
- Parmi les paramètres biologiques connus pour avoir une valeur prédictive quant à la survenue de l'IRA : les taux de créatininémie, d'urée plasmatique, de troponine, de créatine-phospho-kinase, de phosphatase alcaline, acide urique, phosphore, de globules blancs, des lymphocytes et des neutrophiles à l'admission étaient significativement plus élevés chez les patients ayant des développés l'IRA :  
( $p=0.00001, p=0.03, p=0.00001, p=0.007, p=0.03, p=0.03, p=0.001, p=0.05, p=0.01, p=0.01, p=0.005$ ) respectivement.
- Le score McMahon était plus élevé chez les patients qui ont développé une IRA,  $p=0.00001$ .

❖ **Identification de biomarqueurs prédictifs de l'IRA en milieu hospitalier :**  
**Courbe ROC**

Une courbe ROC avec un seuil de sensibilité et de spécificité variant entre 0 et 1, a été conçue à fin de définir les cut-offs du score McMahon, de la créatininémie et des globules blancs permettant de prédire la survenue l'IRA en milieu hospitalier chez patients diagnostiqués pour une rhabdomyolyse post-traumatique (figure 07, 08, 09).

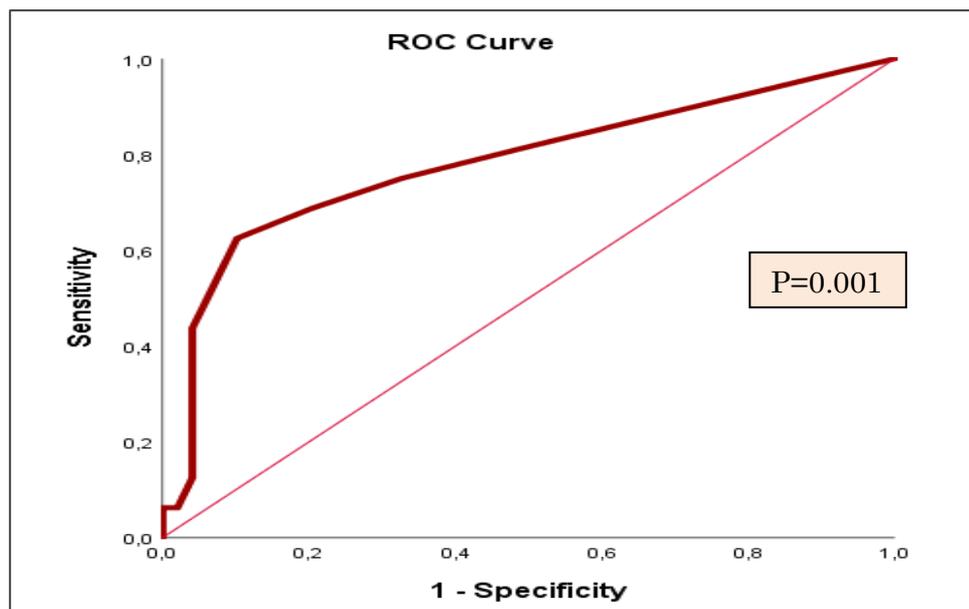


Figure 14: Courbe ROC illustrant les sensibilités et spécificités des différentes valeurs du score McMahon.

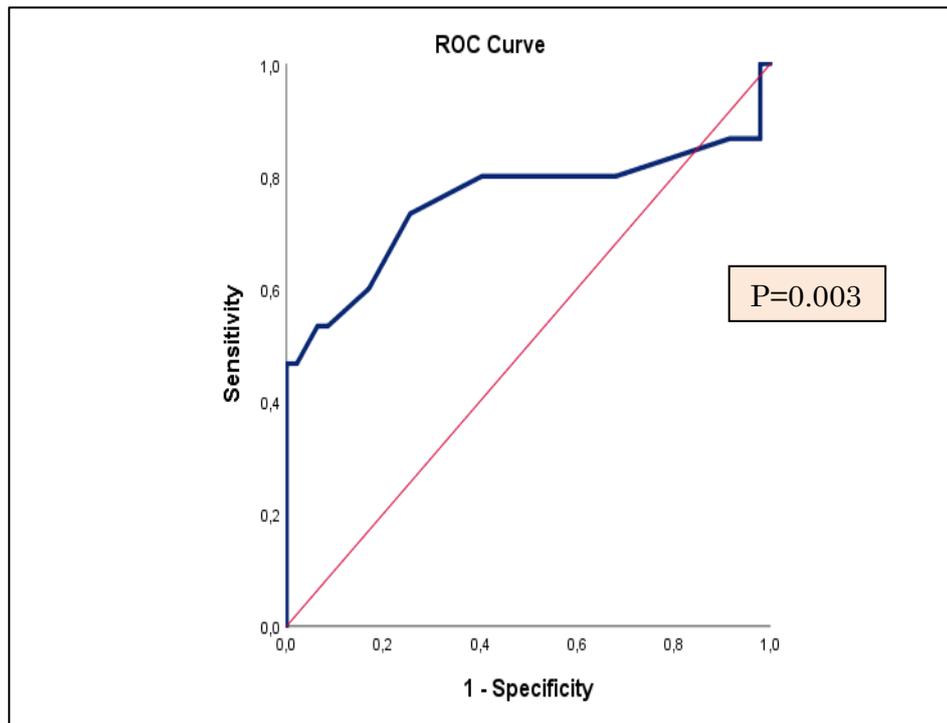
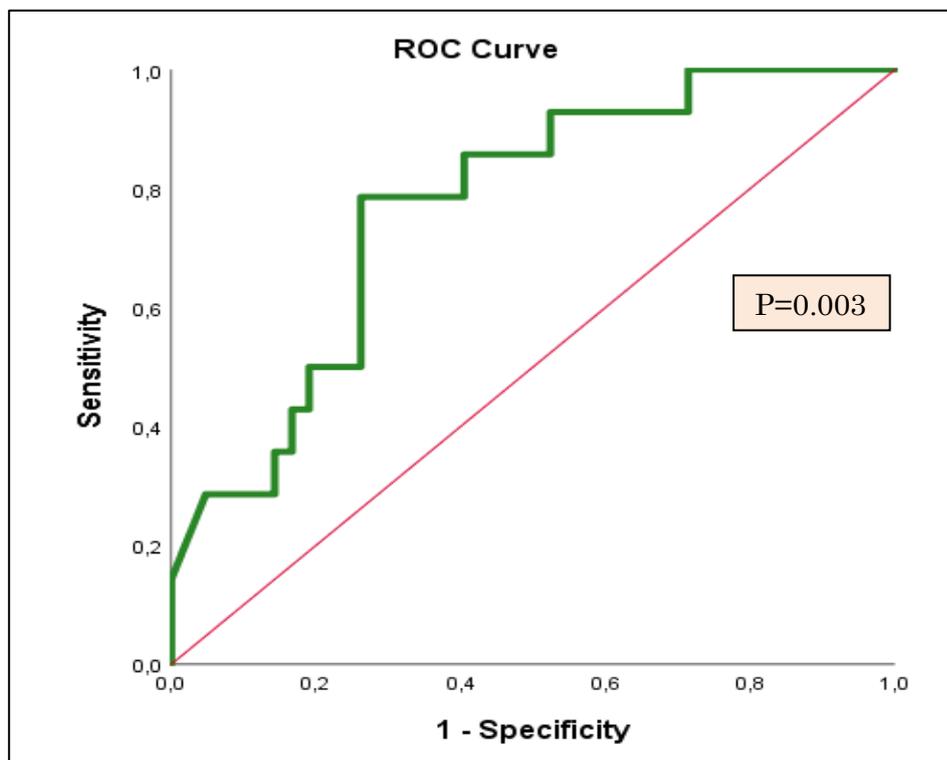


Figure 15: Courbe ROC illustrant les sensibilités et spécificités des différentes valeurs de la créatininémie.



**Figure 16: Courbe ROC illustrant les sensibilités et spécificités des différents taux des globules blancs.**

À partir de la courbe ROC, on a pu déduire :

- Les AUC : qui permettent de confirmer que les biomarqueurs sont prédictifs de l'IRA [tableau28].
- Les cut-offs : qui représentent les valeurs seuils prédictives de l'IRA [tableau 29].
- Les indices de youden (IY) : permettant la mesure de la précision des méthodes de diagnostic dans la prédiction de l'IRA [tableau 29].

<b>Tableau 28 : AUC de biomarqueurs prédictives de l'IRA</b>			
<b>Paramètres</b>	<b>AUC</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Score McMahan</b>	0.78	[0.63-0.93]	0.001
<b>Créatininémie (mg/L)</b>	0.76	[0.57-0.94]	0.003
<b>Globules blancs (cell/<math>\mu</math>L de sang)</b>	0.77	[0.64-0.9]	0.003

Le score McMahan calculé, la créatininémie et le taux des globules blancs sont des biomarqueurs prédictifs de l'IRA en milieu hospitalier avec un AUC presque identique.

<b>Tableau 29: Cut-offs et performances diagnostiques de biomarqueurs prédictives de l'IRA</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Cut-off</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Sp (%)</b>	<b>IY</b>
<b>McMahan score</b>	5,75	63	90	0,52
<b>Créatininémie (mg/l)</b>	9,5	73	75	0,48
<b>Globules blancs (cell/<math>\mu</math>L de sang)</b>	13,7	79	74	0,52

Le cut-off du score McMahan calculé permettant de prédire l'IRA est de 5.75, avec une sensibilité de 63% et une spécificité de 89%.

Le cut-off de créatininémie permettant de prédire l'IRA est de 9.5 mg/l, avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 75%.

Les cut-offs des globules blancs estimés permettant de prédire l'IRA est de 13.7 cellules/microlitre de sang, avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 74%.

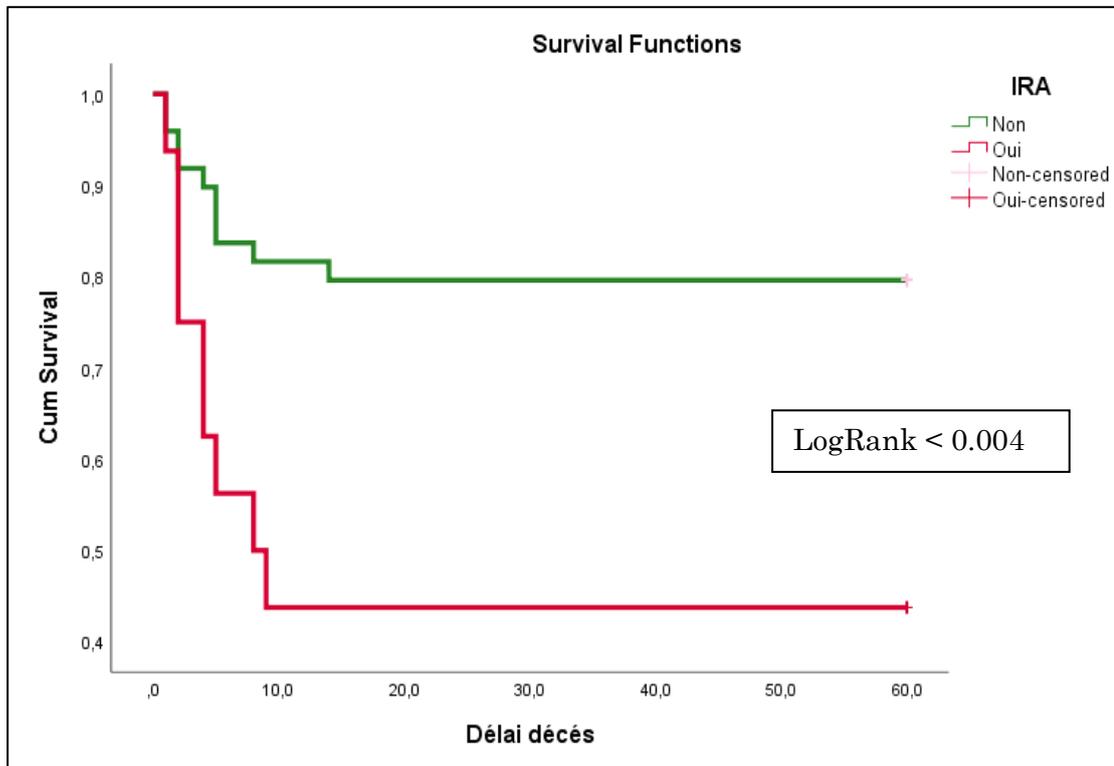
### 3.2.1.3 Recherche de facteurs de risque prédictifs de la mortalité

#### ❖ L'impacte pronostic de l'IRA sur la mortalité :

On ce qui concerne l'impacte pronostic de l'IRA sur la mortalité, les courbe de survie ont été tracées (figure 17).

La survie entre des deux groupes avec et sans IRA a été comparée par le test LogRank.

- Comparaison de la survie selon la présence de l'IRA :



**Figure 17 : Courbe de survie des patients avec et sans IRA.**

Les taux cumulés de survie estimés par la méthode de Kaplan-Meier sont significativement différents entre les deux groupes, et ils sont d'autant plus bas chez les patients avec IRA (p de LogRank <0.004).

#### ❖ Identification de biomarqueurs prédictifs de la mortalité en milieu hospitalier :

Dans cette analyse, nous avons testé l'efficacité prédictive du score McMahan, la créatinine, le taux de GB et la troponine. La créatinine n'avait pas de capacité prédictive significative ; son résultat n'est donc pas présenté.

Pour pouvoir définir les cut-offs du score McMahan, du taux de troponine et de globules blancs (figure 18, 19, 20) permettant de prédire la mortalité en milieu hospitalier des patients diagnostiqués pour rhabdomyolyse post-traumatique nous avons utilisé la courbe ROC.

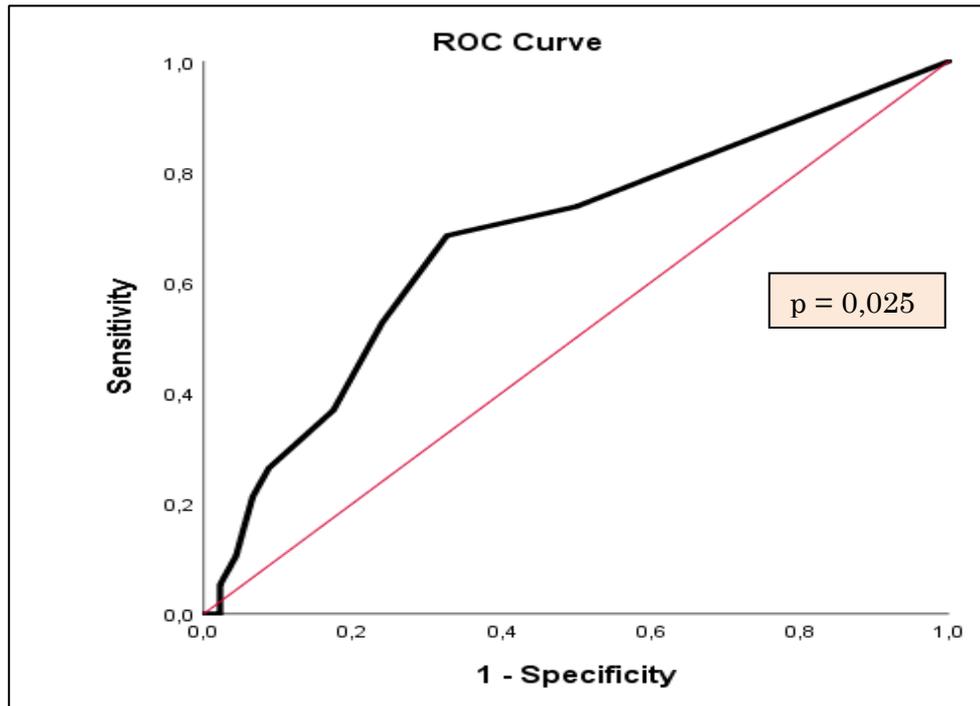


Figure 18: Courbe ROC illustrant la sensibilité et la spécificité des différentes valeurs du score McMahon.

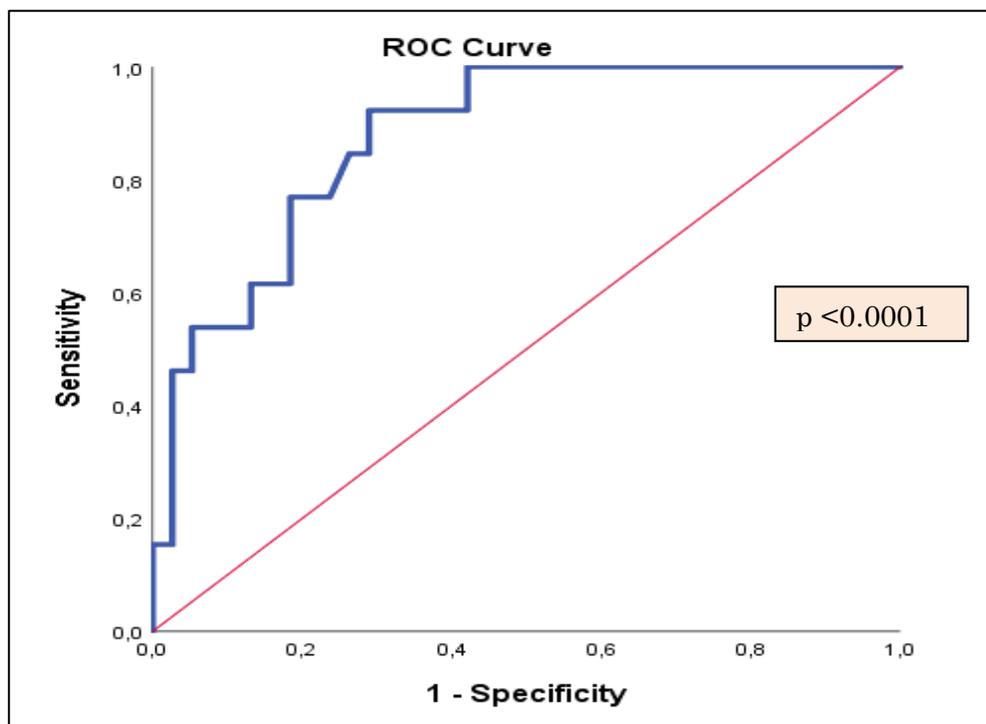
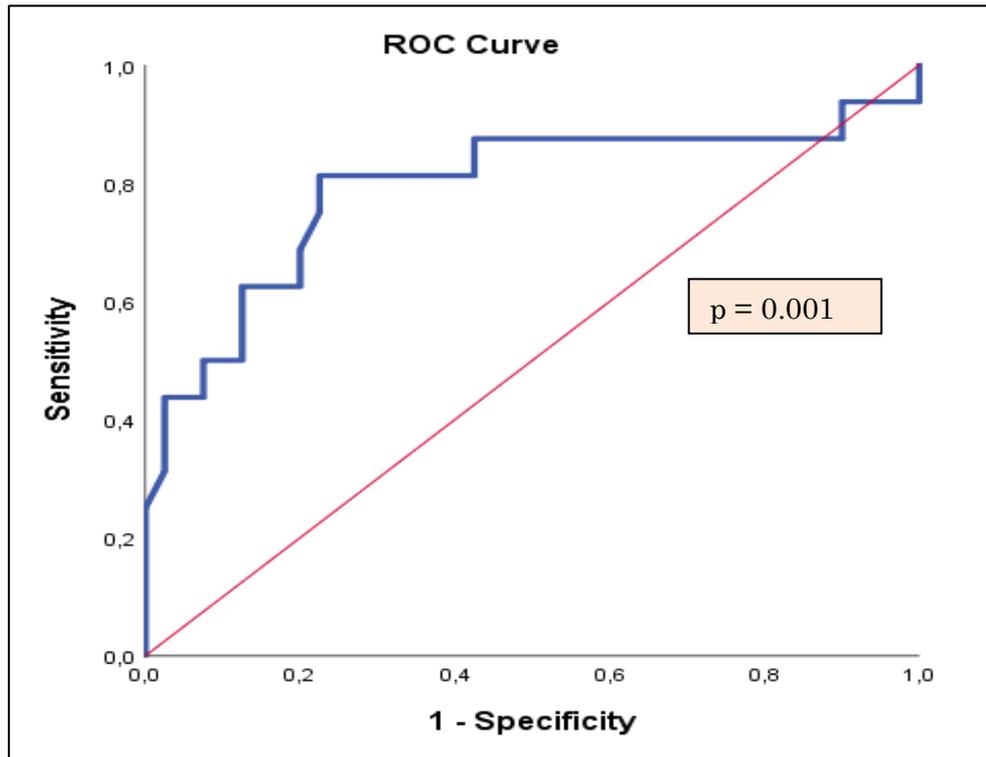


Figure 6: Courbe ROC illustrant la sensibilité et la spécificité des différentes valeurs de troponine.



**Figure 19: Courbe ROC illustrant la sensibilité et la spécificité des différents taux de globules blancs.**

À partir de la courbe ROC, on a pu déduire :

- Les AUC: qui permettent de confirmer que ces biomarqueurs sont prédictifs de la mortalité [tableau 30].
- Les cut-offs: qui représentent les valeurs seuils prédictives de la mortalité [tableau 31].
- Les indices de Youden (IY): qui permettent de mesurer la précision des méthodes de diagnostic dans la prédiction de la mortalité [tableau 31].

<b>Tableau 30: AUC des biomarqueurs prédictifs de la mortalité :</b>			
<b>paramètres</b>	<b>AUC</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Score McMahan</b>	0.68	[0.53-0.83]	0.025
<b>Troponine (ng/l)</b>	0.88	[0.78-0.97]	< 0.0001
<b>Globules blancs (cell/<math>\mu</math>L de sang)</b>	0.79	[0.63-0.95]	0.001

La troponine est plus prédictif de la mortalité en milieu hospitalier puisque son AUC est la plus élevée (0.88), le score McMahan et les globules blancs sont aussi des marqueurs prédictifs de la mortalité en milieu hospitalier avec une AUC de 0.68 et 0.79 respectivement.

<b>Tableau 31: Cut-offs et performances diagnostiques des biomarqueurs prédictifs de la mortalité :</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Cut-off</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Sp (%)</b>	<b>IY</b>
<b>Score McMahon (points)</b>	4,75	68	67	0,36
<b>Troponine (ng/l)</b>	6,7	92	71	0,63
<b>Globule blancs (cell/<math>\mu</math>L de sang)</b>	13,7	81	78	0,59

Le cut-off du score McMahon calculé permettant de prédire la mortalité est de 4.75, avec une sensibilité de 68% et une spécificité de 67%.

Le cut-off de troponine permettant de prédire la mortalité est de 6.7 ng/l, avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 71%.

Les cut-offs des globules blancs estimés permettant de prédire la mortalité est de 13.7 cellules/microlitre de sang, avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 78%.

## 4 Discussion

Cette étude longitudinale prospective a été conçue afin d'estimer l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) consécutive à une rhabdomyolyse traumatique chez une population de patients polytraumatisés, de déterminer son impact pronostique sur la mortalité et la durée d'hospitalisation, et de déterminer les marqueurs prédictifs permettant la détection précoce de l'atteinte rénale aiguë.

L'insuffisance rénale aiguë est une complication très fréquente chez le sujet polytraumatisé dont les causes sont multiples et enchevêtrées. Elle est associée à une défaillance multi-viscérale, aux syndromes infectieux et au choc hypovolémique; principale cause de mortalité, rendant ainsi le pronostic vital réservé.

L'incidence de l'IRA dans notre étude est de 24.6%. Dans la littérature, l'incidence de l'IRA varie largement d'une étude à une autre (de 13 à 50 %)(51), cette variabilité peut être expliquée par les contextes pathologiques très hétérogènes dans lesquels peut survenir la rhabdomyolyse, les caractéristiques propres à chaque population d'étude et surtout les comorbidités associées.

Les complications cardiaques dans notre étude étaient de 29.2%, il est connu dans la littérature que les arythmies sont une complication fréquente de la rhabdomyolyse, expliquées par les anomalies électrolytiques induites par l'issue du contenu intracellulaire musculaire dans la circulation sanguine, principalement l'hyperkaliémie et l'hypocalcémie menaçantes pour la fonction électrique cardiaque(52).

Notre étude est menée sur une population de 65 patients, hétérogène vis-à-vis du sexe, de l'âge, et du diagnostic à l'admission. Notre population est composée de 58 hommes et 7 femmes, cette prédominance masculine (sexe ratio de 8.28) est expliquée par le fait que les hommes soient plus exposés aux traumatismes que les femmes en raison des professions qu'ils exercent (maçons, ouvriers de chantier, couvreurs...) et qu'ils soient plus concernés par les accidents de la voie publique (accidents de voiture et de moto). La fourchette d'âge était très large dans notre population, elle varie de 8 à 86 ans, cette dissemblance revient à ce que l'âge ne constituait pas un critère de sélection dans notre étude.

En fonction du diagnostic, nos patients étaient répartis comme suit : environ 49 % des patients présentèrent des traumatismes de gravité variable, hospitalisés en réanimation et en salle de déchocage (ceux ayant une courte durée d'hospitalisation), le reste des patients (environ 51%) présentèrent des fractures simples ou multiples, ont été hospitalisés au service de traumatologie. Notre étude a montré que 81.2% des

polytraumatisés hospitalisés en réanimation ont développé une IRA durant leur hospitalisation contre 18.8% des patients hospitalisés en traumatologie pour fractures.

Parmi les différents antécédents qu'avaient nos patients, nous avons enquêté sur deux facteurs pouvant augmenter le risque d'avoir une IRA, l'HTA et la toxicomanie. Bien que l'HTA ne soit pas un facteur de risque direct de l'IRA, les médicaments prescrits dans la prise en charge de l'HTA (anticalciques, ARAA2, IEC, diurétiques thiazidiques) figurent parmi les principales causes de l'IRA, qui associées à une hypovolémie (hémorragies, œdèmes, vomissement...) souvent présente chez un sujet polytraumatisé augmente le risque de développer une IRA(53). Nous n'avons pas trouvé une association significative car seulement 9 de nos patients (14.8%) avaient une HTA dont 20% (3 patients) ont développé une IRA durant leur hospitalisation. Quant à la toxicomanie, c'est connu dans la littérature que certaines substances (cannabis, opiacés, phencyclidine) peuvent engendrer des complications graves tel les convulsions, l'hypertension, la vasoplégie, la fièvre, l'œdème pulmonaire lésionnel et la rhabdomyolyse, souvent suivie d'insuffisance rénale aiguë(54). Seulement 4 de nos patients (6.6%) étaient des toxicomanes dont 1 seul (6.7%) a développé une IRA, nous n'avons pas pu établir un lien entre l'HTA ou la toxicomanie et l'augmentation du risque de développer une IRA et cela est dû au nombre limité de patients ayant ces deux facteurs de risque.

Les signes cliniques que nos malades ont présentés sont fortement liés au développement de l'IRA et correspondent parfaitement aux mécanismes physiopathologiques impliqués. Notre étude a montré que les patients ayant des œdèmes, des épanchements et des hémorragies avaient respectivement 6.9, 3.7 et 3.3 fois plus de risque de développer une IRA, ces résultats sont conformes à ce qui est retrouvé dans la littérature(13), car ces signes cliniques sont les causes de l'hypovolémie vraie qui est à l'origine de l'hypo-perfusion rénale (IRA fonctionnelle). Bien que les vomissements soient aussi une cause de l'hypovolémie (déshydratation extracellulaire par pertes extra-rénales), ils ne constituaient pas un facteur de risque de l'IRA dans cette étude et cela peut être expliqué par la faible abondance de ces vomissements qui avaient un aspect bilieux ou hématique (hématémèse) témoignant une lésion du tube digestif.

Le risque de développer une IRA était multiplié, chez les patients présentant des traumatismes ; par un facteur de 6.4 en cas de trauma thoracique, de 5.3 en cas de traumatisme de l'appareil locomoteur, de 4.4 dans les traumatismes abdominaux et de 3.9 dans les traumas crâniens. Une étude a montré que les traumatismes de l'appareil

locomoteur étaient responsables de l'IRA et que l'IRA était la 2ème cause de mortalité chez les patients polytraumatisés après le traumatisme(55). Une seconde étude a trouvé que les fractures du bassin, les fractures des membres, la compression du tronc et les lésions abdominales étaient associées à un taux de mortalité plus élevé chez les patients souffrant d'un syndrome d'écrasement, et que le risque d'IRA et de mortalité augmentait avec le nombre d'extrémités écrasées(7, 8).

Les patients présentant des troubles respiratoires (désaturation, hypo/hyperventilation, hypoxie) avaient 8.5 fois plus de risque de développer une IRA. 53.3% des patients ayant développé une IRA avaient des troubles respiratoires qui avaient précédé l'épisode de l'IRA chez certains patients présentant des traumatismes thoraciques et chez d'autres les troubles respiratoires étaient secondaires à l'IRA (acidose métabolique décompensée). Dans la rhabdomyolyse, l'acidose est causée en premier lieu par l'épuisement de l'oxygène dans les tissus lésés, entraînant une production en excès d'acide lactique dans le tissu ischémique, en effet, dans les conditions d'anaérobie, la glycolyse représente l'unique source de production de l'ATP, au cours de laquelle, la dégradation continue du glucose conduit à une accumulation de pyruvate, qui est transformé également en lactate, d'où l'acidose lactique. D'un autre côté, l'atteinte rénale viendrait également aggraver la situation d'acidose métabolique. Un autre mécanisme pouvant être à l'origine de l'acidose est l'utilisation massive de diurétiques de l'anse dans le but de maintenir un débit de filtration glomérulaire optimal pour la perfusion rénale(52).

Nous avons trouvé que le risque de développer une IRA est multiplié par un facteur de 5 en cas d'infections chez les patients polytraumatisés. Nos résultats montrent une association significative entre le taux des globules blancs ( $p < 0.001$ ), les neutrophiles ( $p < 0.005$ ) et les lymphocytes ( $p = 0.01$ ) et l'IRA.

Les paramètres biologiques associés à un haut risque de développer une IRA dans cette étude étaient : l'urée plasmatique ( $p = 0.03$ ), la créatininémie ( $p < 0.00001$ ), la troponine ( $p < 0.00001$ ), la phosphatase alcaline ( $p = 0.03$ ), la créatine kinase ( $p < 0.001$ ), l'acide urique ( $p = 0.001$ ) et le phosphore ( $p = 0.05$ ).

Nous avons testé le score McMahon prédictif du risque d'avoir une insuffisance rénale nécessitant une TRR ou de la mortalité chez les patients atteints de rhabdomyolyse établie par McMahon et al en 2013. Le système de notation calculé à l'admission des patients inclue les variables du patient (sexe, âge et étiologie de la rhabdomyolyse), la créatininémie et la créatine kinase à l'admission et les marqueurs de gravité (l'hypocalcémie, l'hyperphosphatémie et l'acidose). Un score de McMahon

inférieur à 5 indique un risque de 3 % de nécessité d'une TRR ou de décès, tandis qu'un score supérieur à 10 indique un risque de 52 % de nécessité d'une TRR ou de décès(57). Appliqué à notre cohorte de patients, nous avons trouvé qu'un score McMahon de 5.75 ( $\approx$  6) aurait permis la prédiction de l'IRA avec une sensibilité de 63% et une spécificité de 90%.

Nos résultats sont très proches des résultats d'une étude qui avait pour objectif d'évaluer la sensibilité et la spécificité de la créatine plasmatique (valeurs d'admission et valeurs maximales) pour la prédiction de l'IRA, comparée à la capacité prédictive du score de McMahon(58). Cette étude a conclu qu'un score McMahon d'au moins 6 calculé à l'admission permet une identification plus sensible, spécifique et rapide des patients susceptibles de bénéficier d'une TRR, et que la créatine kinase n'est pas un marqueur prédictif spécifique ou précoce de l'IRA chez les patients atteints de rhabdomyolyse. De notre part aussi nous n'avons pas trouvé que la créatine kinase puisse avoir une valeur prédictive dans l'IRA secondaire à la rhabdomyolyse, bien qu'elle soit un bon marqueur diagnostic de la lyse musculaire et permet d'estimer la sévérité du syndrome d'écrasement. Une autre étude menée sur des patients polytraumatisés sévères a constaté qu'un grand nombre de facteurs est impliqués dans les variations de la CPK et qu'un taux élevé de CPK ne semble pas pouvoir prédire l'atteinte rénale(59). Contrairement aux études précédentes, une Méta-analyse a évalué la valeur de la créatine kinase dans la prédiction du risque de l'IRA consécutive à une rhabdomyolyse. Cette étude a montré que l'étiologie de la rhabdomyolyse (traumatique/non traumatique) joue un rôle important dans la performance prédictive de la CPK et qu'il y avait une corrélation significative entre le niveau moyen de CPK et le risque d'avoir une IRA induite par le syndrome d'écrasement. L'OR combiné des valeurs de CPK était considérable (OR ajusté = 14,7, IC95 % [7,63-28,52],  $p = 0,001$ ) (60).

Notre étude a permis d'identifier d'autres biomarqueurs prédictifs de l'IRA chez le sujet polytraumatisé en milieu hospitalier. Nous avons trouvé que la créatininémie à l'admission pourrait être un marqueur prédictif de l'IRA à partir d'une valeur de 9.5 mg/l avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 75%. Une étude ayant pour objectif de comparer l'intérêt de la créatinine et de la CPK dans la prédiction de l'IRA et la mortalité chez les patients atteints de rhabdomyolyse, a conclu que les taux initiaux de CPK ne prédisent ni l'IRA ni la mortalité, cependant, les taux initiaux de créatinine étaient liés à la progression vers une atteinte rénale aiguë et à la mortalité à 30 jours(61).

Contrairement à l'étude précédente, une étude qui avait pour objectif d'estimer la capacité prédictive de la créatinine sérique, la CPK et de la myoglobine urinaire dans la prédiction précoce de l'IRA due à la rhabdomyolyse, chez les patients traumatisés et brûlés électriques, a montré que l'augmentation de la CPK sérique à l'admission était un meilleur marqueur prédictif d'IRA que la créatinine et la myoglobine urinaire, et que la créatinine initiale était un meilleur marqueur prédictif de l'IRA que la myoglobine urinaire(62).

Nous avons trouvé aussi qu'un taux de globules blancs de  $13,7 \cdot 10^3$  cellules/ $\mu$ l pourrait prédire la survenue de l'IRA avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 74% chez ces mêmes patients. Dans ce cas, l'IRA pourrait être secondaire à une infection survenant chez le sujet polytraumatisé (IRA d'origine infectieuse), qui viendrait aggraver la situation initiale (hypovolémie, toxicité tubulaire induite par la myoglobine) et exacerberait l'atteinte rénale. Les infections peuvent être une cause de l'IRA comme elles peuvent être une complication de celle-ci (infection urinaire, sepsis urinaires)(13).

La mortalité dans notre population est de 27.9%. On ce qui concerne l'impact de l'IRA sur la mortalité, la survie entre les deux groupes avec et sans IRA a été comparée par le test Log Rank et les taux cumulés de survie estimés par la méthode de Kaplan-Meier étaient significativement différents entre les deux groupes ( $p$  de Log Rank  $<0.004$ ), le taux de mortalité était beaucoup plus élevé dans le groupe des patients avec IRA.

Nous avons testé le score McMahon pour la prédiction de la mortalité sur notre population d'étude, et nous avons constaté qu'un score McMahon de 4.75 ( $\approx 5$ ) aurait permis la prédiction de la mortalité avec une sensibilité de 68% et une spécificité de 67%.

Notre étude a permis aussi d'identifier des biomarqueurs prédictifs de mortalité chez le sujet polytraumatisé en milieu hospitalier. Nous avons trouvé que la troponine pourrait être un marqueur prédictif de la mortalité à partir d'une valeur de 6.7 ng/l avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 71%. Le traumatisme thoracique fermé et le poly-traumatisme sont les deux circonstances devant faire évoquer le diagnostic de contusion myocardique, avec une mortalité initiale lourde dont l'incidence est très variable (de 9 à 76 % selon les séries). La contusion myocardique peut survenir à un stade précoce, le plus souvent lors d'un accident de la circulation, comme elle peut être une complication dans de rares cas, survenant quelques jours à plusieurs années après le traumatisme initial(63). Deux études ont évalué la valeur de la troponine cardiaque I (cTnI) en tant que marqueur prédictif de la mortalité chez des patients gravement malades hospitalisés en unité de soins intensifs, la première a trouvé qu'un niveau élevé

de cTnI mesuré à l'admission était associé à un taux de mortalité accru(64). La deuxième a révélé que l'augmentation des concentrations sériques de cTnI pendant le séjour en soins intensifs pourrait prédire indépendamment la mortalité hospitalière, même lorsque le seuil est bas. Ils ont même trouvé une tendance à une association entre des élévations minimales de la cTnI et une mortalité hospitalière plus élevée(65).

Le taux de globules blancs pourrait aussi prédire la mortalité pour la même valeur retrouvée pour la prédiction de l'IRA ( $13,7.10^3$  cellules/ $\mu$ l) avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 78%. Ceci peut être expliqué par le risque accru d'infections auxquels sont exposés les malades. Les complications infectieuses sont la seconde cause de mortalité tardive chez les traumatisés, au deuxième rang après les lésions neurologiques. Les infections peuvent être secondaires au traumatisme, aux mesures thérapeutiques invasives ou à la longue durée d'hospitalisation(66).

Même si nos résultats semblent acceptables et corrélés à ce qui est retrouvé dans la littérature. Notre étude comporte quand même des limites, notre taille d'échantillon est relativement faible, nous avons perdu beaucoup de patients; il y a ceux qui arrivaient mort à l'hôpital, d'autres étaient en état de choc aucun prélèvement n'était faisable chez ceux-là, notre étude est faite dans le service d'urgences médico-chirurgicales d'un seul CHU. Notre population d'étude est très hétérogène surtout vis-à-vis du diagnostic, un patient polytraumatisé n'a pas, la même définition, les mêmes caractéristiques et le même pronostic qu'un patient fracturé. Un polytraume doit avoir minimum deux blessures dont une menaçant le pronostic vital, ce n'est pas le cas chez un patient fracturé. De plus, à côté des lésions traumatiques, il peut avoir une atteinte d'une ou de plusieurs fonctions vitales, ce qui fait que la fonction rénale ne soit pas menacée seulement par la toxicité tubulaire de la myoglobine. Néanmoins, chez ces deux types de patients il peut avoir une élévation significative de CPK témoignant une lyse musculaire qui aboutit à la libération d'enzymes musculaires et d'ions potentiellement fatales qui nécessite la mise du patient sous surveillance étroite.

## 5 Conclusion

La rhabdomyolyse est une urgence médicale et chirurgicale qui nécessite un diagnostic précoce et rapide et une prise en charge adéquate pour que ses complications potentiellement mortelles puissent être évitées.

Le dosage de la créatininémie, la CPK, la calcémie, la phosphatémie ainsi que la gazométrie effectués à l'admission des patients suspects pour rhabdomyolyse sont essentielles pour diagnostiquer et pronostiquer les patients, il est préférable que ces paramètres soient surveillés pendant 72h en particulier la créatininémie et la CPK.

Le score de McMahon semble avoir prouvé sa capacité prédictive de l'IRA et de la mortalité, selon plusieurs études. Le calculer à l'admission des patients ayant une rhabdomyolyse et prendre des mesures thérapeutiques préventives en fonction du score obtenu pourraient éviter plusieurs cas d'IRA ou de décès.

La recherche de facteurs de risque de l'IRA à l'interrogatoire (HTA, toxicomanie, traitements néphrotoxiques ou modifiant l'hémodynamique rénale) permettrait d'identifier les patients à risque élevé de développer une IRA et les mettre sous surveillance étroite.

Le pronostic de la rhabdomyolyse dépend fortement de l'étiologie sous-jacente et des comorbidités associées. Bien que la rhabdomyolyse soit au centre de ces complications, l'IRA, les complications cardiaques et la mortalité ne peuvent pas être attribuées à elle seule.

L'instauration immédiate de mesures préventives et thérapeutiques de l'IRA consécutive à la rhabdomyolyse tel un remplissage vasculaire efficace, le maintien d'un débit de filtration glomérulaire optimal, une antibiothérapie adaptée et une thérapie de remplacement rénale en cas de manifestations menaçantes pour la fonction rénale et cardiaque, est primordiale devant tout cas de blessure par écrasement.

Malgré les avis divergents des chercheurs au sujet de la rhabdomyolyse, les preuves scientifiques actuellement disponibles suggèrent toutes qu'une thérapeutique bien menée prodiguée précocement pourrait avoir un pronostic prometteur pour les malades souffrants de rhabdomyolyse.

## **Références bibliographiques**

1. Belliere J, Chauveau D, Bascands JL, Schanstra JP, Faguer S. Mécanismes et prise en charge de la tubulopathie liée à la rhabdomyolyse. Médecine Intensive Réanimation [Internet]. 4 oct 2016; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-016-1229-9>
2. Masson E. Insuffisance rénale aiguë au cours d'une rhabdomyolyse : quels contextes pathologiques chez l'enfant? [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1388829/insuffisance-renale-aigue-au-cours-d-une-rhabdomyo>
3. Banerjee S, Gupta A, N J. Acute Kidney Injury Secondary to Rhabdomyolysis: A Rare Complication of Low-Energy Trauma. J Orthop CASE Rep [Internet]. 10 janv 2021;11(1). Disponible sur: <http://www.jocr.co.in/wp/2021/01/10/jocr-2021-v11-i01-1946-fulltext/>
4. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. Dis Mon. août 2020;66(8):101015.
5. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. Eur J Intern Med. mars 2007;18(2):90-100.
6. C HL. Rhabdomyolyse – une maladie aux multiples causes possibles. 2019 35 [Internet]. 28 août 2019;(35). Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2019.08273>
7. Harrois A. RHABDOMYOLYSE ET INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË. :15.
8. Tazarourte K, Foudi L, Foudi H, Gauthier A. Crush syndrome et rhabdomyolyse. 2011;14.
9. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. Intern Emerg Med. oct 2007;2(3):210-8.
10. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, et al. Insuffisance rénale aiguë en périopératoire et en réanimation (à l'exclusion des techniques d'épuration extrarénale). Anesth Réanimation. juin 2016;2(3):184-205.
11. Lésion rénale aiguë (IRA) - KDIGO [Internet]. Disponible sur: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>

12. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. avr 2012;2(2):1303-53.
13. Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition [Internet]. Disponible sur: <http://cuen.fr/manuel/>
14. Insuffisance rénale aiguë - Anurie [Internet]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/insuffisance-renale-aigue-anurie>
15. Bouzidi H, Daudon M, Najjar MF. [Primary distal renal tubular acidosis]. *Ann Biol Clin (Paris)*. avr 2009;67(2):135-40.
16. Schortgen F. Néphrotoxicité et médicaments. *Réanimation*. sept 2005;14(5):436-41.
17. Letavernier E. Les néphropathies cristallines aiguës. :43.
18. Rossaint J, Zarbock A. Acute kidney injury: definition, diagnosis and epidemiology. *Minerva Urol Nefrol Ital J Urol Nephrol*. févr 2016;68(1):49-57.
19. Macedo E. Urine Output Assessment as a Clinical Quality Measure. *Nephron*. 2015;131(4):252-4.
20. Chenitz KB, Lane-Fall MB. "Decreased urine output and acute kidney injury in the PACU". *Anesthesiol Clin*. sept 2012;30(3):513-26.
21. Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Rapport d'évaluation [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1169049/fr/evaluation-du-rapport-albuminurie/creatininurie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-l-adulte-rapport-d-evaluation](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1169049/fr/evaluation-du-rapport-albuminurie/creatininurie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-l-adulte-rapport-d-evaluation)
22. Masson E. NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, siderocalin, lipocalin 2 [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/240727/ngal-neutrophil-gelatinase-associated-lipocalin-si>
23. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *Scand J Clin Lab Investig Suppl*. 2008;241:89-94.
24. La cystatine C peut-elle remplacer la créatinine comme marqueur du taux de filtration glomérulaire? [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medica-le-suisse/2006/revue-medica-le-suisse-55/la-cystatine-c-peut-elle-remplacer-la-creatinine-comme-marqueur-du-taux-de-filtration-glomerulaire>

25. Masson E. Cystatine C [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/61066/cystatine-c>
26. Masson E. Ionogramme et osmolalité [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1437492/ionogramme-et-osmolalite>
27. Reinaud DF. Gazométrie artérielle ou mesure des gaz du sang [Internet]. Concilio. Disponible sur: <https://www.concilio.com/pneumologie-examens-gaz-du-sang-gazometrie-arterielle>
28. Ordre des chimistes du Québec. Guide sur les gaz sanguins, le pH et les paramètres connexes. 2018.
29. Harrois A. RHABDOMYOLYSE ET INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË. :15.
30. Belliere J, Chauveau D, Bascands JL, Schanstra JP, Faguer S. Mécanismes et prise en charge de la tubulopathie liée à la rhabdomyolyse. Médecine Intensive Réanimation [Internet]. 4 oct 2016; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-016-1229-9>
31. Brown CVR, 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. juin 2004;56(6):1191-6.
32. Kasaoka S, Todani M, Kaneko T, Kawamura Y, Oda Y, Tsuruta R, et al. Peak value of blood myoglobin predicts acute renal failure induced by rhabdomyolysis. J Crit Care. déc 2010;25(4):601-4.
33. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. Dis Mon. août 2020;66(8):101015.
34. Simpson JP, Taylor A, Sudhan N, Menon DK, Lavinio A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury: creatine kinase as a prognostic marker and validation of the McMahon Score in a 10-year cohort: A retrospective observational evaluation. Eur J Anaesthesiol EJA. déc 2016;33(12):906-12.
35. Tazarourte K, Foudi L, Foudi H, Gauthier A. Crush syndrome et rhabdomyolyse. 2011;14.
36. Schortgen F. Les solutés de remplissage vasculaire. In: Insuffisance circulatoire aiguë. Elsevier Masson SAS; 2009. p. 9.
37. Rajagopalan S. Crush Injuries and the Crush Syndrome. Med J Armed Forces India. oct 2010;66(4):317-20.

38. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Mannitol increases renal blood flow and maintains filtration fraction and oxygenation in postoperative acute kidney injury: a prospective interventional study. *Crit Care Lond Engl*. 17 août 2012;16(4):R159.
39. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med*. mai 2001;27(5):803-11.
40. Brown CVR, 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*. juin 2004;56(6):1191-6.
41. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 22 mars 1990;322(12):825-9.
42. Zager RA. Heme protein-ischemic interactions at the vascular, intraluminal, and renal tubular cell levels: implications for therapy of myoglobin-induced renal injury. *Ren Fail*. 1992;14(3):341-4.
43. Sorrentino SA, Kielstein JT, Lukasz A, Sorrentino JN, Gohrbandt B, Haller H, et al. High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. *Crit Care Med*. janv 2011;39(1):184-6.
44. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care*. 2014;18(3):224.
45. Oxygénothérapie hyperbare [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1498758/fr/oxygenotherapie-hyperbare](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1498758/fr/oxygenotherapie-hyperbare)
46. Boutaud O, Moore KP, Reeder BJ, Harry D, Howie AJ, Wang S, et al. Acetaminophen inhibits hemoprotein-catalyzed lipid peroxidation and attenuates rhabdomyolysis-induced renal failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 févr 2010;107(6):2699-704.
47. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: An International Consensus Conference in Intensive Care Medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2010;181(10):1128-55.

48. Sever MS, Ereğ E, Vanholder R, Kantarci G, Yavuz M, Turkmen A, et al. Serum potassium in the crush syndrome victims of the Marmara disaster. *Clin Nephrol.* mai 2003;59(5):326-33.
49. Sever MS, Ereğ E, Vanholder R, Koc M, Yavuz M, Ergin H, et al. Treatment modalities and outcome of the renal victims of the Marmara earthquake. *Nephron.* sept 2002;92(1):64-71.
50. Zhang L, Fu P, Wang L, Cai G, Zhang L, Chen D, et al. The clinical features and outcome of crush patients with acute kidney injury after the Wenchuan earthquake: differences between elderly and younger adults. *Injury.* sept 2012;43(9):1470-5.
51. Belliere J, Chauveau D, Bascands JL, Schanstra JP, Faguer S. Mécanismes et prise en charge de la tubulopathie liée à la rhabdomyolyse. *Médecine Intensive Réanimation.* 1 nov 2016;25(6):557-69.
52. Keltz E, Khan FY, Mann G. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. *Muscle Ligaments Tendons J.* janv 2019;03(04):303.
53. Pruijm M, Battegay E, Burnier M. Hypertension artérielle et insuffisance rénale. In: *Forum Med Suisse.* 2009. p. 28-9.
54. Lheureux P, Oleffe V, Guérisse P. TOXICOMANIES : ÉVOLUTION DES PRODUITS ET DES PRATIQUES. :11.
55. 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.* 1 juill 2004;15(7):1862-7.
56. Oda J, Tanaka H, Yoshioka T, Iwai A, Yamamura H, Ishikawa K, et al. Analysis of 372 patients with Crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. *J Trauma.* mars 1997;42(3):470-5; discussion 475-476.
57. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A Risk Prediction Score for Kidney Failure or Mortality in Rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med.* 28 oct 2013;173(19):1821-8.
58. Simpson JP, Taylor A, Sudhan N, Menon DK, Lavinio A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury: creatine kinase as a prognostic marker and validation of the McMahon Score in a 10-year cohort: A retrospective observational evaluation. *Eur J Anaesthesiol.* déc 2016;33(12):906-12.

59. Sousa A, Paiva JA, Fonseca S, Raposo F, Valente L, Vyas D, et al. Rhabdomyolysis: risk factors and incidence in polytrauma patients in the absence of major disasters. *Eur J Trauma Emerg Surg Off Publ Eur Trauma Soc.* avr 2013;39(2):131-7.
60. Safari S, Yousefifard M, Hashemi B, Baratloo A, Forouzanfar MM, Rahmati F, et al. The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol.* avr 2016;20(2):153-61.
61. Baeza-Trinidad R, Brea-Hernando A, Morera-Rodriguez S, Brito-Diaz Y, Sanchez-Hernandez S, El Bikri L, et al. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Intern Med J.* nov 2015;45(11):1173-8.
62. Bhavsar P, Rathod KJ, Rathod D, Chamania CS. Utility of Serum Creatinine, Creatine Kinase and Urinary Myoglobin in Detecting Acute Renal Failure due to Rhabdomyolysis in Trauma and Electrical Burns Patients. *Indian J Surg.* févr 2013;75(1):17-21.
63. Bergez C, Revel F, Ollivier JP. Diagnostic des contusions myocardiques dans. :6.
64. King DA, Codish S, Novack V, Barski L, Almog Y. The role of cardiac troponin I as a prognosticator in critically ill medical patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care Lond Engl.* août 2005;9(4):R390-395.
65. Reynolds T, Cecconi M, Collinson P, Rhodes A, Grounds RM, Hamilton MA. Raised serum cardiac troponin I concentrations predict hospital mortality in intensive care unit patients. *Br J Anaesth.* août 2012;109(2):219-24.
66. Masson E. Particularités des polytraumatisés à l'égard des infections nosocomiales [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/16333/particularites-des-polytraumatisses-a-l-egard-des-i>

**ANNEXES :****Annexe 1**

La fiche de renseignement utilisée pour le recueil des données :

➤ Renseignements personnels

- Nom :
- Prénom :
- Sexe :
- Age :
- Motif d'hospitalisation :
- Date d'entrée :            -        -
- Date de sortie ou du décès :        -        -
- Durée d'hospitalisation :
- Service :
- Antécédents
  - Chirurgicaux :
  - Médicaux :
  - Traitements habituels ou occasionnels :
- Diagnostic :

➤ Paramètres cliniques :

- L'état de conscience.
- La fréquence cardiaque.
- La fréquence respiratoire.
- La pression artérielle.
- La diurèse.
- La température.
- La saturation pulsée en oxygène.

➤ Signes cliniques :

- |                             |     |     |
|-----------------------------|-----|-----|
| - Fractures :               | Oui | Non |
| - Hémorragies :             | Oui | Non |
| - Œdèmes :                  | Oui | Non |
| - Épanchement :             | Oui | Non |
| - Hématome :                | Oui | Non |
| - Contusion :               | Oui | Non |
| - Nausées et vomissements : | Oui | Non |

– Traumatisme cranio-facial :	Oui	Non
– Traumatisme Abdominal :	Oui	Non
– Traumatisme de l'appareil locomoteur :	Oui	Non
– Traumatisme Thoracique :	Oui	Non
– Troubles Neurologiques :	Oui	Non
– Troubles respiratoires :	Oui	Non
– Infections :	Oui	Non
➤ Paramètres biochimiques :		
– Urée.		
– Créatininémie.		
– Glycémie.		
– Protéine C réactive (CRP).		
– Troponine.		
– Protéïnémie.		
– Albuminémie.		
– Alanine amino-transférase (TGP).		
– Aspartate amino-transférase (TGO).		
– Gamma-glutamyl transférase ( $\gamma$ GT).		
– Phosphatase alcaline (PAL).		
– Créatine phospho-kinase (CPK).		
– Lactate déshydrogénase (LDH).		
– Acide urique.		
– Phosphate ( $PO^{3-}$ ).		
– Cholestérol.		
– Triglycéride.		
– Ionogramme sanguin : $Na^+$ , $K^+$ .		
– Gazométrie.		
– paramètres de l'FNS.		
➤ Traitement reçu.		
➤ Evolution :		
– Décès :	Oui	Non

## Résumé

**Contexte:** La rhabdomyolyse est un syndrome causé par une lyse des cellules musculaires squelettiques entraînant la libération de grandes quantités d'éléments intracellulaires dans la circulation générale, menaçant ainsi la fonction rénale et la fonction cardiaque. Ses principales étiologies sont les traumatismes graves, l'ischémie, les interventions chirurgicales et la toxicomanie. Son diagnostic repose sur le dosage d'enzymes musculaires notamment la CPK. L'insuffisance rénale aiguë, l'hyperkaliémie, et le syndrome des loges représentent les complications majeures de la rhabdomyolyse. Ces complications sont à l'origine d'une mortalité accrue en milieu hospitalier. À l'heure actuelle, l'incidence de l'IRA survenant au cours de la rhabdomyolyse n'est pas estimée avec précision, et les marqueurs qui pourraient prédire sa survenue sont encore des sujets à controverse.

**Objectif:** Nous avons cherché à déterminer l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë secondaire à la rhabdomyolyse chez les patients polytraumatisés, et à déterminer son impact pronostique sur la mortalité et la durée d'hospitalisation, et à identifier des marqueurs biologiques capables de prédire l'IRA et la mortalité à l'admission.

**Méthodes:** étude cohorte prospective incluant des patients admis au service des urgences médico-chirurgicales du CHU Frantz entre Décembre 2021 et Juin 2022 pour rhabdomyolyse traumatique. Un bilan biologique a été fait à l'admission des patients comprenant les paramètres suivants : (créatininémie, CPK, calcium, phosphore et bicarbonate), la durée maximale de suivis était 60 jours. Une analyse de la courbe de survie et de la courbe ROC a été effectuée.

**Résultats:** l'IRA est survenue chez 16 patients (24.6%). 17 patients (27.9 %) ont eu des complications cardiaques et 19 patients (29.2 %) sont décédés. Des marqueurs pronostic de l'IRA ont été identifiés par le biais d'une analyse bi-variée, la créatininémie initiale ( $p=0.003$ ), et les globules blancs ( $p=0.003$ ). Le score McMahon calculé à l'admission a pu prédire l'IRA à partir d'une valeur de 6 avec une sensibilité de 63% et une spécificité de 90% ( $p=0.001$ ), il a pu prédire aussi la mortalité à partir d'une valeur de 5 avec une sensibilité de 68% et une spécificité de 67% ( $p=0.025$ ). Le taux de mortalité était plus élevé chez patients avec IRA. Les marqueurs prédicteurs de la mortalité étaient la troponine ( $p<0.0001$ ) et les globules blancs ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** l'incidence de l'IRA secondaire à la rhabdomyolyse n'est pas estimée avec précision dans la littérature, car elle est basée sur des études hétérogènes vis-à-vis des populations et des étiologies sous jacentes. Cependant, une surveillance biologique et clinique étroite ainsi qu'une prise en charge précoce et efficace permettraient dans une certaine mesure d'éviter ses complications fatales.

**Mots clés:** rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, poly-traumatisme, créatine phospho-kinase, créatinine plasmatique, pronostic, mortalité.

## **Abstract**

**Context:** Rhabdomyolysis is a syndrome caused by lysis of skeletal muscle cells leading to the release of large amounts of intracellular elements into the general circulation, threatening renal and cardiac function. Its main etiologies are severe trauma, ischemia, surgery and toxic substances. Its diagnosis is based on the determination of muscle enzymes, particularly CPK. Acute renal failure, hyperkalemia, and compartment syndrome are the major complications of rhabdomyolysis. These complications are the cause of high hospital mortality. At present, the incidence of AKI occurring during rhabdomyolysis is not accurately estimated, and markers that could predict its occurrence are still controversial.

**Objective:** We sought to determine the incidence of acute renal failure secondary to rhabdomyolysis in polytrauma patients, and to determine its prognostic impact on mortality and hospital duration, and to identify biological markers that might predict AKI and mortality at admission.

**Materials and methods:** Prospective cohort study including patients admitted to the medical-surgical emergency department of the UHC Frantz Fanon between December 2021 and June 2022 for traumatic rhabdomyolysis. A biological analysis was performed on admission of the patients including the following parameters: (creatininemia, CPK, calcium, phosphorus and bicarbonate), the maximum duration of follow-up was 60 days. A survival curve and ROC curve analysis was performed.

**Results:** acute renal failure (ARF) occurred to 16 patients (24.6%). 17 patients (27.9%) had cardiac complications and 19 patients (29.2%) died. Prognostic markers of AKI were identified by bi-variate analysis, initial creatinine ( $p=0.003$ ), and white blood cells ( $p=0.003$ ). The McMahon score calculated at admission was able to predict AKI from a value of 6 with a sensitivity of 63% and a specificity of 90% ( $p=0.001$ ), it was also able to predict mortality from a value of 5 with a sensitivity of 68% and a specificity of 67% ( $p=0.025$ ). The mortality rate was higher in patients with ARF. The predictive markers of mortality were troponin ( $p<0.0001$ ) and white blood cells ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** The incidence of ARF secondary to rhabdomyolysis is not accurately estimated in the literature, as it is based on heterogeneous studies in regards to populations and underlying etiologies. However, close biological and clinical monitoring as well as early and effective management would to some extent prevent its fatal complications.

**Key words:** rhabdomyolysis, acute renal failure, poly-trauma, creatine phospho-kinase, plasma creatinine, prognosis, mortality.