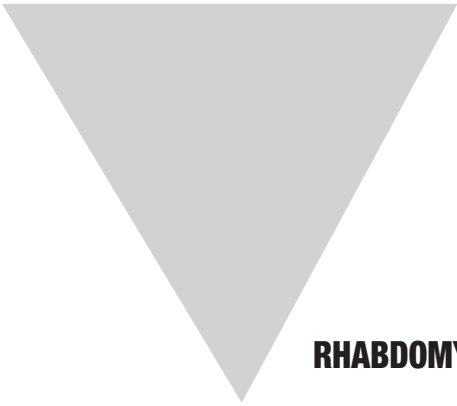




RHABDOMYOLYSE ET INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

Anatole Harrois

Département Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, CHU Bicêtre, 78, Rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre. E-mail : anatole.harrois@aphp.fr

INTRODUCTION

La rhabdomyolyse correspond à une lyse des fibres musculaires squelettiques avec issue dans la circulation générale d'électrolytes et de protéines intracellulaires. Elle menace le pronostic à court et moyen terme par l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale aiguë (IRA) qu'elle entraîne respectivement. Les étiologies des rhabdomyolyses sont nombreuses mais 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. La myoglobine est au centre de la toxicité rénale de la rhabdomyolyse. Dans ce chapitre, nous évoquerons les bases physiopathologiques de l'atteinte rénale au cours de la rhabdomyolyse et les facteurs de risque de survenue de cette dernière. Concernant le traitement de la rhabdomyolyse, nous aborderons plus particulièrement la prévention de l'IRA et les spécificités de sa prise en charge au cours de la rhabdomyolyse

1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA LYSE MUSCULAIRE ET DE L'IRA AU COURS DE LA RHABDOMYOLYSE

1.1. LE MÉCANISME DE LA LYSE MUSCULAIRE : LA FAILLITE ÉNERGÉTIQUE

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 musculaires en oxygène et les besoins. En physiologie, la concentration de calcium sarcoplasmique musculaire est faible et augmente (en sortant 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. Lorsque le mécanisme de la rhabdomyolyse est une altération de la membrane du sarcolemme par un traumatisme, une entrée de calcium se produit dans la cellule musculaire. Lorsque le mécanisme est une 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 Na^+/K^+ , qui entraîne une augmentation de la concentration

de sodium intracellulaire qui active la pompe $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 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 [1]. 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. Ce cercle vicieux entraîne un œdème musculaire qui participe d'une part à l'hypovolémie et peut d'autre part entraîner un syndrome de loge musculaire nécessitant un traitement chirurgical. Au cours de l'initiation du traitement de la rhabdomyolyse, la levée de la compression musculaire en cas de fasciotomie ainsi que l'amélioration de la perfusion musculaire par le remplissage vasculaire produisent une reperfusion, nécessaire pour sauver les muscles de l'ischémie, mais avec un versant délétère lié à la production musculaire de stress oxydant.

1.2. LES CONSÉQUENCES DE LA LYSE MUSCULAIRE

La conséquence de la rhabdomyolyse est l'issue de matériel intracellulaire musculaire dans la circulation sanguine. Les muscles squelettiques comptent pour 40 % de la masse corporelle. 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. 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 [2]. La rupture de l'intégrité des cellules musculaires provoque également un relargage de nombreuses protéines musculaires. Parmi elles, figure la créatine phosphokinase (CPK), enzyme métabolique de 82 kDa qui catalyse la transformation de la créatine en phosphocréatine en consommant une molécule d'ATP. La myoglobine, également relarguée au cours de la rhabdomyolyse, est une métalloprotéine de stockage de l'oxygène intracellulaire de 17 kDa qui est filtrée au niveau glomérulaire permettant son passage au niveau des tubules rénaux où elle peut exercer sa toxicité tubulaire. D'autres protéines intracellulaires telles que l'ASAT (aspartate aminotransférase), l'ALAT (alanine aminotransférase) et la LDH (Lactate déshydrogénase) sont également relarguées dans le milieu extra-cellulaire et peuvent être dosées au niveau sanguin mais sont moins spécifiques de la rhabdomyolyse que les chiffres de dosage des CPK et de la myoglobine.

1.3. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

La complication la plus grave de la rhabdomyolyse est l'IRA qui grève par elle-même le pronostic. Plusieurs mécanismes contribuant à l'IRA au cours de la rhabdomyolyse ont été rapportés : une vasoconstriction intrarénale, des lésions tubulaires directes notamment par le stress oxydant produit par la myoglobine et ses dérivés, une inflammation rénale et une obstruction tubulaire.

1.3.1. VASOCONSTRICTION INTRARÉNALE

La vasoconstriction intrarénale est en partie provoquée par l'hypovolémie induite par l'œdème musculaire et l'inflammation qui accompagnent la rhabdomyolyse. On décrit en effet expérimentalement une diminution du volume circulant associé à une diminution du débit cardiaque en l'absence de réanimation à la phase aiguë de la rhabdomyolyse [3]. 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 [4]. En effet, la myoglobine augmente la concentration d'anion superoxyde et diminue le monoxyde d'azote (NO) disponible au sein des fibres musculaires lisses vasculaires de l'artériole rénale afférente entraînant une vasoconstriction excessive. Cette découverte mécanistique récente explique la baisse du débit sanguin cortical rénal de 70 % constatée expérimentalement au cours d'une rhabdomyolyse induite par injection intramusculaire de glycérol chez le rat [5]. D'autres médiateurs participent à la vasoconstriction préglomérulaire, notamment l'isoprostane, issu de la peroxydation lipidique de l'acide arachidonique par le stress oxydant rénal induit par la myoglobine [6]. 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 [7]. Cette vasoconstriction rénale s'accompagne de l'expression de marqueurs d'hypoxie cellulaire rénale comme en témoigne l'activation d'HIF-1 (hypoxia inducible factor 1), au niveau des cellules tubulaires rénales au cours de la rhabdomyolyse [8]. En effet, la zone médullaire rénale fonctionne physiologiquement dans des conditions de basse PO_2 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.

1.3.2. 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 $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ dans les urines.

Au niveau tubulaire, la myoglobine peut induire une peroxydation lipidique des membranes en l'absence de fer libre [9]. En effet, la forme ferreuse de l'hème (Fe^{2+}) est d'abord oxydée sous forme de myoglobine ferrique (Fe^{3+}) qui produit un cycle d'oxydoréduction avec la ferrylmyoglobine 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 hydroxyle particulièrement délétères pour les cellules tubulaires [10]. Les deux mécanismes participent à l'atteinte rénale [10]. Le rein possède physiologiquement un arsenal de défense contre les espèces radicalaires de l'oxygène. Cependant, le stress oxydant produit est tel que ces dernières peuvent être dépassées. En effet, on constate que le niveau de consommation des défenses antioxydantes (concentration de glutathion) est corrélé à la sévérité de l'insuffisance rénale. La supplémentation en défense antioxydante rénale diminue expérimentalement la néphrotoxicité de la rhabdomyolyse [11].

1.3.3. OBSTRUCTION TUBULAIRE RÉNALE

L'accumulation de myoglobine au niveau tubulaire précipite, notamment en milieu acide puisque dans des conditions de pH de 5,7, la myoglobine précipite à 50 % avec pour résultante une obstruction tubulaire et une majoration de la toxicité tubulaire directe de la myoglobine [12]. La myoglobine précipite également avec la protéine de Tamm Horsfall, glycoprotéine excrétée de façon physiologique dans les urines, en milieu acide [2]. Cette « sédimentation » tubulaire est aggravée par

l'hypovolémie qui entraîne une concentration de la myoglobine au niveau tubulaire et une acidification du milieu tubulaire.

1.3.4. INFLAMMATION RÉNALE

On observe également une inflammation rénale provoquée par l'hème de la myoglobine qui active l'endothélium et les polynucléaires neutrophiles [13] avec la production locale de molécules pro-inflammatoires telles que NF- κ B (nuclear factor-kappa) et l'IL-6 (Interleukine-6). Les lésions tubulaires oxidatives induites par la myoglobine entraînent également la sécrétion de chémokines qui provoquent la migration de cellules monocytaires au niveau rénal [14]. 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) [14]. 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. Les macrophages de type M2, minoritaires, ont quant à eux une activité anti-inflammatoire. L'orientation de la maturation des macrophages vers un phénotype M2 plutôt que M1 est d'ailleurs protectrice vis-à-vis de la survenue d'une IRA. Expérimentalement, 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 [15, 16].

2. EPIDÉMOLOGIE ET SUIVI DE L'IRA AU COURS DE LA RHABDOMYOLYSE

2.1. EPIDÉMOLOGIE DE L'IRA

L'incidence de l'IRA au cours de la rhabdomyolyse est très variable de l'ordre de 3 à 50 % selon les études. Cette variabilité est en grande partie expliquée par les contextes pathologiques très différents dans lesquels se produit une rhabdomyolyse. Les nombreuses étiologies sont exposées dans la Figure 1.

On peut immédiatement constater que certaines étiologies telles que l'infection ou le traumatisme sévère, 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). La rhabdomyolyse n'est alors qu'un des éléments néphrotoxiques inhérents à la maladie parmi d'autres. Le tableau de rhabdomyolyse isolée ne se rencontre que dans certaines conditions particulières : la compression par station prolongée au sol, le crush syndrome, les convulsions ou l'exercice intense. Ces étiologies ne partagent pas le même risque rénal. En effet, dans une étude conduite sur 1 397 patients hospitalisés avec une concentration de CPK supérieure à 5 000 UI.l⁻¹, McMahon et al. rapportent un taux de recours à la dialyse de moins de 3 % en cas de rhabdomyolyse postconvulsion et de 17 % en cas d'origine infectieuse [17]. Le deuxième élément qui influence largement les chiffres rapportés d'incidence de l'IRA post-rhabdomyolyse est également lié à la sélection de la population. En effet, des seuils de CPK de 170 à 10 000 UI.l⁻¹ sont appliqués dans les critères d'inclusion des études.

Ainsi, El Abdelatti et al. rapportent une incidence de 19 % d'insuffisance rénale dans une population de patients de réanimation qui ont des CPK > 170 UI.l⁻¹ alors que McMahon et al. rapportent une incidence de 48 % chez des patients hospitalisés (pas uniquement en réanimation) pour des CPK > 5 000 UI.l⁻¹ [17, 18]. Cette disparité d'incidence d'IRA est exposée dans le Tableau I. Le troisième élément qui influe sur l'incidence de l'IRA suite à une rhabdomyolyse est le délai de prise en charge. Ce dernier est considérablement augmenté au cours des grandes catastrophes puisqu'on décrit un délai médian de 3,8 jours avant la prise en charge à l'hôpital au cours du grand tremblement de terre en Turquie dans la région de Marmara en 1999 alors qu'un patient victime d'un crush syndrome sur son lieu de travail à proximité d'une agglomération sera rapidement acheminé vers une structure hospitalière [19]. Hamizadeh et al. relevaient d'ailleurs que le délai de prise en charge était un facteur de risque majeur d'IRA au cours du crush syndrome [20].

Tableau I

Incidence de l'IRA dans plusieurs populations de patients pris en charge pour une rhabdomyolyse.

Auteurs, année	Effectif, n	Population d'étude	Seuil de CPK pour inclusion	Critères d'IRA	Incidence IRA, %
El abdelatti et al. 2013 [18]	1 769	Réanimation polyvalente	> 170 UI.l ⁻¹	RIFLE ≥ 1	18,6 %
Rodriguez et al. 2014 [25]	126	Réanimation polyvalente	> 5 000 UI.l ⁻¹	RIFLE ≥ R	58 %
McMahon et al. 2013 [17]	1 397	Toute hospitalisation	> 5 000 UI.l ⁻¹	KDIGO ≥ 1	48 %
Byerly et al. 2016 [23]	347	Trauma (ISS médian = 22)	> 5 000 UI.l ⁻¹	KDIGO ≥ 2	15 %
Byerly et al. 2016 [23]	2 893	Trauma (ISS médian = 14)	≤ 5 000 UI.l ⁻¹	KDIGO ≥ 2	4 %
He at al. 2011 [57]	149	Crush syndrome	(médiane CPK = 5 260 UI.l ⁻¹)	KDIGO ≥ 1	42 %
Stewart et al. 2016 [22]	656	Trauma (ISS median = 24)	> 5 000 UI.l ⁻¹	KDIGO ≥ 1	23 %
CPK = créatine phosphokinase. IRA = insuffisance rénale aiguë. ISS = injury severity score. KDIGO = « kidney disease improving global outcome » correspondant à une classification de l'insuffisance rénale aiguë en stade croissant de gravité de 1 à 3. RIFLE = classification de l'insuffisance rénale aiguë en stade croissant de gravité R, I, F, L puis E.					

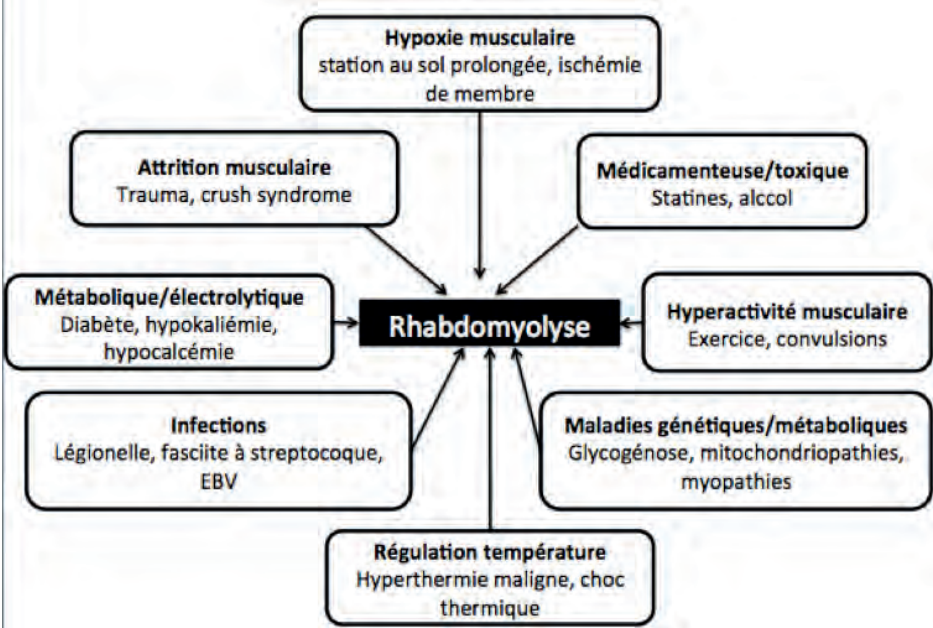


Figure1 : Etiologies des rhabdomyolyses. Les maladies citées dans chaque catégorie ne sont pas exhaustives mais sont données à titre d'exemple. EBV = Epstein Barr Virus.

2.2. PRÉDICTION DU RISQUE D'IRA

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. 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 ≥ 0 étaient respectivement de 773 UI.l⁻¹ et 368 μ g.l⁻¹ (avec des aires sous la courbe ROC respectives de 0,76 et 0,79) [18]. Il est à noter que dans cette étude la proportion de patients qui avaient des CPK $> 1\,000$ U.l⁻¹ 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. 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) [21]. La valeur prédictive du pic de CPK était la plus relevante 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⁻¹ est fréquemment rapporté comme associé à un risque accru d'IRA [22, 23] 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⁻¹ ne feront pas d'IRA alors que d'autres avec des CPK à 10 000 U.l⁻¹ dégraderont leur fonction rénale [24]. Sur un collectif de plus de 2 000 patients hospitalisés (pas uniquement en réanimation), McMahon rapporte que la valeur initiale des CPK n'est significativement associée avec le risque d'IRA de façon indépendante qu'au-dessus de 40 000 U.l⁻¹ [17]. L'un des écueils de la mesure des CPK vient du fait que le pic de CPK est tardif et donne donc l'information sur l'importance de la rhabdomyolyse alors que l'IRA est déjà constituée. L'autre paramètre souvent rapporté comme à risque d'IRA est l'acidose à l'arrivée du patient. L'acidose métabolique au cours de la rhabdomyolyse est principalement liée à l'hypovolémie induite par l'agression musculaire (cf. partie 1). L'acidose est donc un reflet de l'intensité du retentissement de l'hypovolémie sur la perfusion d'organe dont les reins. Une hypovolémie ou des conditions hémodynamiques précaires menacent la perfusion rénale et favorisent d'une part la concentration de la myoglobine au niveau tubulaire mais aussi l'acidurie et donc la toxicité rénale de la myoglobine. Rodriguez et al. ont constaté qu'un pH sanguin < 7,35 multiplie le risque d'IRA d'un facteur 5 (1,4 – 17,7) [25]. McMahon retrouve une majoration nette du risque rénal pour une concentration de bicarbonate à l'arrivée inférieure à 19 mmol.l⁻¹ [17]. Dans son étude, McMahon et al. ont proposé d'associer plusieurs paramètres à l'arrivée du patient à l'hôpital pour créer un score basé sur 8 items (3 items cliniques : âge, sexe, étiologie de la rhabdomyolyse et 5 items biologiques : kaliémie, phosphorémie, bicarbonatémie, CPK, calcium et créatininémie) qu'il a validé dans une cohorte prospective avec un modèle dont l'aire sous courbe est de 0,83 (0,80-0,86) [17].

2.3. DIAGNOSTIC ET SUIVI BIOLOGIQUES DE LA RHABDOMYOLYSE

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. Un consensus récent a proposé de considérer la mise en place d'une thérapeutique et d'un suivi de la rhabdomyolyse à partir d'un chiffre de CPK de 5 000 U.l⁻¹ [26]. Concernant le suivi de la rhabdomyolyse et du risque rénal, les CPK ont une demi-vie plus longue que la myoglobine. Ainsi, le pic de myoglobine est plus précoce que celui des CPK et permet donc d'évaluer l'intensité de la rhabdomyolyse de manière plus rapide [27, 28]. De même, une étude récente de El-Abdellati, a étudié l'ensemble des patients hospitalisés en réanimation polyvalente de manière rétrospective [18]. Non seulement une corrélation positive était retrouvée entre la myoglobine et le taux de CPK ($r = 0,714$, $p < 0,001$) ce qui témoigne de l'information similaire donnée par les deux molécules en termes de masse musculaire lésée mais les CPK atteignaient leur pic plus tard que la myoglobine (72 heures $\pm$ 145 SD vs 30 heures $\pm$ 87 SD, $p < 0,001$). Ainsi, les CPK ont un pic plus tardif que l'agent véritablement impliqué dans la toxicité rénale de la rhabdomyolyse, la myoglobine. De plus, plusieurs études suggèrent que la valeur de myoglobine est plus fortement associée au risque d'IRA. Ainsi, dans une étude incluant 484 patients avec un pic de myoglobine supérieur à 1 000 $\mu\text{g.l}^{-1}$, la partition des patients en 3 catégories de pic de myoglobine (1 000-5 000 $\mu\text{g.l}^{-1}$, 5 000-15 000 $\mu\text{g.l}^{-1}$ et > 15 000 $\mu\text{g.l}^{-1}$) était associée avec un risque significativement croissant d'IRA alors que la même catégorisation à partir des CPK montrait des chiffres de créatinine similaires entre les catégories [29]. Dans une étude prospective de 2010, portant sur 30 patients des urgences ayant une mesure de CPK > 1 000 U.l⁻¹, les auteurs se sont intéressés

au pic de myoglobine. Ce dernier avait une valeur prédictive de l'IRA induite par la rhabdomyolyse plus grande que le pic de CPK. L'analyse de la courbe ROC avait montré que la zone sous la courbe pour la myoglobine qui prédisait l'IRA était de 0,88 contre 0,73 pour le pic de CPK. La meilleure valeur seuil prédictive d'IRA pour le pic de myoglobine était 3 865 $\mu\text{g.l}^{-1}$ (sensibilité à 0,92 et spécificité à 0,83) [30]. Ainsi, pour des raisons de cinétique et d'évaluation du risque d'IRA, la myoglobine est plus performante que les CPK, pourtant, les CPK sont toujours recommandées comme le marqueur le plus utile pour le diagnostic, l'évaluation de la sévérité des lésions musculaires et le suivi de la rhabdomyolyse du fait de sa libération retardée dans le plasma [2]. La raison évoquée est que la demi-vie des CPK est plus longue, exposant moins au risque de manquer le diagnostic. Dans notre pratique à l'hôpital Bicêtre, dès qu'un traumatisé a des facteurs de risque de rhabdomyolyse (fracture(s) diaphysaire(s), hémorragie, instabilité hémodynamique, attrition tissulaire), nous dosons la myoglobine de façon pluriquotidienne (toutes les 6 heures) pour suivre le phénomène de rhabdomyolyse et identifier sa disparition matérialisée par la décroissance de la myoglobine sérique. Ceci permet d'interpréter une ré-ascension secondaire de myoglobine comme un signal d'alarme de récurrence d'un processus de rhabdomyolyse (nouvelle atteinte musculaire) tel qu'un syndrome de loge alors que les CPK, à la demi-vie d'élimination plus longue, sont parfois encore sur la pente ascendante. Afin de prédire le plus précocement possible le risque d'IRA, certains auteurs ont proposé d'étudier la valeur pronostique de la myoglobine à l'arrivée. En effet, même si la myoglobine à l'arrivée est loin de son pic, sa valeur initiale est probablement d'autant plus grande que la masse musculaire lésée est importante. Dans une cohorte de 202 patients avec une rhabdomyolyse, une valeur de 598 $\mu\text{g.l}^{-1}$ était associée à une sensibilité de 93 % et une spécificité de 53 % d'IRA [31]. Des études complémentaires sont nécessaires pour savoir si la myoglobine initiale est un marqueur intéressant pour chaque étiologie de rhabdomyolyse.

Bien sûr, en cas de rhabdomyolyse significative (5 000 U.l^{-1}), les mesures régulières de la kaliémie, de la calcémie, de la phosphatémie et de la magnésémie sont nécessaires afin de dépister une anomalie hydroélectrolytique. L'hyperkaliémie peut nécessiter un traitement hypokaliémiant dans l'attente du contrôle de la rhabdomyolyse, voire l'épuration extrarénale en cas d'hyperkaliémie non contrôlée. Une hypocalcémie est fréquente initialement par captation musculaire et une hypercalcémie peut au contraire survenir lors de la régression de la rhabdomyolyse.

3. TRAITEMENT DE LA RHABDOMYOLYSE

Les experts s'accordent à engager un traitement et une surveillance accrue pour des CPK > 5 000 U.l^{-1} [26]. Aucun chiffre n'est avancé pour la myoglobine mais une valeur de 3 000 $\mu\text{g.l}^{-1}$ paraît raisonnable.

3.1. QUELLE QUANTITÉ DE SOLUTÉ POUR LA RÉHYDRATATION AU COURS DE LA RHABDOMYOLYSE

Les objectifs du traitement de la rhabdomyolyse sont de prévenir l'insuffisance rénale, de corriger les désordres hydroélectrolytiques et de traiter une cause favorisant la lyse musculaire. Ce dernier traitement dépend de l'étiologie de la rhabdomyolyse : fasciotomie pour un syndrome de loge, arrêt d'un médicament toxique, traitement de convulsions répétées, cessation d'une agitation au cours d'un sevrage, traitement d'une infection. Aucune étude randomisée ne permet d'asseoir avec un haut niveau de preuve le traitement de la rhabdomyolyse mais

la priorité demeure la prévention de l'agression rénale. L'objectif est donc de corriger l'hypovolémie, de maintenir la perfusion rénale, d'entretenir un flux urinaire pour limiter la concentration de la myoglobine au niveau tubulaire et de corriger l'acidurie. Le remplissage vasculaire doit être débuté dès la phase pré-hospitalière dans une situation évocatrice de rhabdomyolyse majeure. Des quantités importantes de soluté sont souvent proposées à la phase initiale de la réanimation de la rhabdomyolyse. Ainsi, au cours du crush syndrome, Better et al. recommandent l'administration de 1,5 l par heure de NaCl 0,9 % en phase pré-hospitalière puis 12 l.j⁻¹ de cristalloïde hypotonique (NaCl 110 mmol.l⁻¹ et bicarbonate 40 mmol.l⁻¹ dans du glucosé à 5 %) [32]. Ceci représente un apport conséquent de sel avec un risque de surcharge hydrosodée notable. Plus récemment, au cours du séisme de Bam en 2003 en Iran, des protocoles plus raisonnables de réhydratation ont été proposés puisqu'il était noté qu'un remplissage vasculaire de 3 à 6 litres était protecteur par rapport à un remplissage vasculaire inférieur à 3 l pour les crush syndrome modérés (CPK < 15 000 U.l⁻¹) et qu'un remplissage vasculaire supérieur à 6 l n'était protecteur que pour les crush syndrome avec CPK > 15 000 U.l⁻¹ [33]. De récentes recommandations sur la prise en charge du crush syndrome proposent d'ailleurs après la phase pré-hospitalière un remplissage de 3 à 6 l.j⁻¹ avec des quantités supérieures possibles uniquement sous couvert d'un monitoring [34]. Ce dernier peut être effectué régulièrement par échographie cardiaque à la phase initiale par exemple.

Sur le plan rénal, les objectifs sont une diurèse de 2 à 3 ml.kg⁻¹.h⁻¹ et un pH urinaire > 6,5. En effet, 4 % de la myoglobine précipitent à pH > 6,5 alors que 70 % précipitent à pH < 5 [35]. La volémie étant un des déterminants du pH urinaire, la seule correction de l'hypovolémie peut rétablir un pH urinaire > 6,5. Ces paramètres cliniques (pH et diurèse) et le monitoring hémodynamique sont complémentaires de l'analyse hémodynamique du patient. En effet, en cas de pH > 6,5, le remplissage vasculaire peut être freiné. Lorsqu'une oligurie s'installe malgré une analyse hémodynamique montrant une volémie adéquate, le remplissage vasculaire peut également être freiné car la dysfonction rénale ne répondra pas à un remplissage vasculaire supplémentaire avec un risque de surcharge.

3.2. QUEL SOLUTÉ ?

Aucune étude de grand effectif n'a comparé les solutés au cours de la réanimation de la rhabdomyolyse. Le NaCl 0,9 % est le soluté historiquement le plus utilisé car peu coûteux et dénué de potassium. Cependant sa formulation riche en chlore peut entraîner une acidose hyperchlorémique. Dans une étude incluant 28 patients avec une rhabdomyolyse suite à la prise de doxylamine, les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 12 heures 400 ml.h⁻¹ de NaCl 0,9 % ou de Ringer Lactate [36]. Les valeurs de CPK sont modérées (75 % inférieures à 10 000 U.l⁻¹) et l'incidence de l'IRA n'est pas rapportée dans l'étude, toutefois, le pH urinaire est significativement plus élevé dans le groupe Ringer Lactate que dans le groupe NaCl 0,9 % (7,25 (7,00-7,75) versus 5,50 (5,50-6,0)) et le recours au bicarbonate n'a été nécessaire que chez 15 % des patients du groupe Ringer Lactate contre 100 % dans le groupe NaCl 0,9 % pour corriger le pH urinaire. La participation de l'acidose tubulaire à la toxicité de la myoglobine étant établie, il semble opportun de privilégier l'utilisation de solutés balancés, respectueux de l'équilibre acide-base, dans un contexte de rhabdomyolyse et dans tous les cas d'éviter un remplissage vasculaire exclusivement constitué de NaCl 0,9 % [36]. Ce

résultat est corroboré par une étude rétrospective conduite sur 10 000 patients tout venant de réanimation qui souligne que l'effet protecteur rénal du Ringer Lactate par rapport au NaCl 0,9 % est d'autant plus marqué que la quantité de remplissage vasculaire est importante (effet majeur au-delà de 7 l) [37]. Les solutés balancés dont le Ringer Lactate contiennent du potassium, faisant évoquer une majoration du risque d'hyperkaliémie en cas de rhabdomyolyse. Ce risque n'est pourtant pas avéré puisque les études qui comparent au cours de la transplantation rénale un remplissage vasculaire par NaCl 0,9 % exclusif ou Ringer Lactate exclusif rapportent au contraire une kaliémie plus haute dans le groupe NaCl 0,9 % [38, 39].

3.3. QUEL INTÉRÊT POUR LES BICARBONATES ?

Un débat persiste quant à l'intérêt de l'administration de bicarbonate pour obtenir une normalisation rapide du pH urinaire au cours de la rhabdomyolyse. Ce dernier n'a jamais été évalué dans une étude randomisée. Dans une étude rétrospective ayant inclus 2 083 patients traumatisés avec une rhabdomyolyse, l'administration conjointe de bicarbonate et de mannitol ne diminuait pas le risque d'insuffisance rénale aiguë par rapport à ceux qui n'en recevaient pas [40]. Chez 77 patients avec des CPK supérieures à 10 000 U.l⁻¹, l'absence d'application d'un protocole associant bicarbonate et mannitol était retrouvée comme facteur de risque d'IRA [41]. Toutefois, la complexité du protocole et l'absence de détail sur l'alternative utilisée ainsi que l'application d'une méthodologie statistique non adaptée à l'effectif ne permet pas de conclure à partir des résultats de l'étude [41]. L'action du bicarbonate ne se limite pas à son effet sur le pH urinaire puisque ce dernier a également in vitro un effet protecteur en inhibant la peroxydation lipidique induite par la myoglobine ce qui en théorie protégerait les tubules rénaux [42]. L'administration de bicarbonate à visée antioxydante a d'ailleurs été proposée en péri-opératoire de chirurgie cardiaque dans une étude randomisée chez 300 patients pour prévenir l'IRA péri-opératoire [43]. Le pH urinaire était de 7,5 chez les patients qui recevaient le bicarbonate. Toutefois, on ne notait aucune diminution de l'IRA mais une surmortalité significative était observée dans le groupe bicarbonate. Ces résultats contrastés n'arguent pas en faveur de l'administration systématique de bicarbonate au cours de la rhabdomyolyse. Finalement, la correction d'une hypovolémie par un soluté qui ne provoque pas d'acidose hyperchlorémique (soluté balancé tel que le Ringer Lactate) permet le plus souvent d'obtenir un pH urinaire > 6,5 sans bicarbonate. Le rétablissement de la volémie est bien le point crucial du traitement de la rhabdomyolyse.

3.4. QUELLE PLACE POUR LES DIURÉTIQUES ?

L'objectif d'une diurèse de 2 à 3 ml.kg⁻¹.h⁻¹ est de maximiser la clairance tubulaire de la myoglobine. Il a ainsi été proposé, après correction d'une hypovolémie, de « forcer la diurèse » à l'aide de diurétiques pour atteindre cet objectif de diurèse. Le mannitol est régulièrement cité dans les protocoles de réanimation de la rhabdomyolyse [32]. Il possède un effet diurétique par son pouvoir osmotique qui permet en théorie d'augmenter la clairance tubulaire de la myoglobine. Toutefois, son effet diurétique puissant peut entraîner une hypovolémie délétère et son activité antioxydante est controversée [44]. De plus, l'administration répétée de mannitol expose au risque de défaillance rénale par néphrose osmotique [45]. Pour ces raisons, l'administration de mannitol ne fait pas partie des recommandations sur la prise en charge des rhabdomyolyses sévères [34]. Le furosémide est une alternative au mannitol. Cependant, il expose aux mêmes risques d'hypovolémie

que le mannitol et entraîne une acidification des urines qui n'est pas désirable au cours de la rhabdomyolyse. Ce dernier effet peut être corrigé par l'administration d'acétazolamide qui produit une alcalinisation des urines. L'administration de diurétiques comporte donc des risques au cours de la rhabdomyolyse pour un effet bénéfique non démontré

3.5. EPURATION EXTRARÉNALE (EER)

En cas d'altération de la fonction rénale par la rhabdomyolyse, un déséquilibre entre le transfert de potassium depuis les muscles lésés et la capacité d'excrétion rénale de potassium peut s'installer avec le risque d'hyperkaliémie mal tolérée. Ainsi, une kaliémie $\geq 6,5$ mmol.l⁻¹ pour laquelle le traitement hypokaliémiant est inefficace et/ou des signes électrocardiographiques d'hyperkaliémie imposent une EER. Dans le cas d'une altération de la fonction rénale sans urgence métabolique, le moment de la mise en place de l'EER reste débattu. Les recommandations du groupe KDIGO proposent de considérer l'EER lorsque les chiffres de créatinine s'élèvent à plus de 2 ou 3 fois le niveau de base (stade KDIGO 2 et 3 de la classification) [46]. Toutefois, dans une étude ayant randomisé 620 patients de réanimation avec une insuffisance rénale au stade KDIGO 3 pour une EER immédiate versus une EER uniquement en cas de survenue de critères de gravité (hyperkaliémie, acidose $< 7,15$ ou urée > 40 mmol.l⁻¹), aucune différence de mortalité n'était mise en évidence [47]. De plus, 50 % des patients du groupe EER tardive n'ont finalement pas nécessité d'EER. 80 % des patients étaient hospitalisés en réanimation pour choc septique, ainsi peu de patients avaient subi une agression rénale par rhabdomyolyse. Dans une autre étude randomisée réalisée chez des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque, Zarbock et al. ont randomisé des patients avec une insuffisance rénale KDIGO 2 avec un biomarqueur rénal prédictif d'IRA élevé (NGAL > 150 ng.ml⁻¹) pour une EER immédiate ou différée (seulement en cas d'apparition d'un désordre métabolique urgent ou d'une IRA KDIGO 3) [48]. La survie était améliorée dans le groupe EER immédiate. Cette étude souligne le fait que la dialyse précoce peut être une thérapeutique efficace pour les patients les plus à risque d'IRA sévère. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats mais aussi préciser si ce type de stratégie est applicable en cas d'IRA sur rhabdomyolyse.

Un élément particulier mérite d'être souligné quand on évoque l'EER pour une rhabdomyolyse. La myoglobine est une protéine de 18 kDa qui n'est pas ou peu épurée par les membranes de dialyse et d'hémofiltration standard y compris avec des débits d'hémofiltration élevés [49]. Ainsi, bien que significative, la diminution de la concentration de myoglobine plasmatique induite par l'EER avec des membranes standards est minime : de -30 à -300 µg.l⁻¹ après 24 heures d'hémofiltration [50]. Cependant la taille intermédiaire de la myoglobine la place dans une catégorie de protéine dont la filtration est possible avec des membranes à seuil de filtration plus élevé. Ainsi, les membranes avec un haut « cutoff » permettent d'obtenir une clairance de la myoglobine de 45 à 100 ml.min⁻¹ [51-53] alors que la clairance de la myoglobine des membranes standard est inférieure à 10 ml.min⁻¹. Ces clairances élevées de la myoglobine avec les membranes à haut cutoff peuvent être obtenues avec des débits d'hémofiltration habituels entre 2 000 et 3 000 ml.h⁻¹ [52]. Le niveau optimal de perméabilité de la membrane reste à définir car une perméabilité excessive peut aboutir à une perte d'albumine. Il existe probablement une marge entre la perméabilité à la myoglobine et la perméabilité à l'albumine dans la mesure où cette dernière a un poids moléculaire de 67 kDa. L'efficacité de ces membranes n'a pour

l'instant été jugée que sur la performance d'épuration de la myoglobine mais aucun bénéfice n'a été démontré en termes de mortalité, de durée de dépendance à la dialyse ou de durée de séjour. Hors contexte d'urgence métabolique, l'indication de l'EER est souvent prise alors que l'IRA est installée. Ainsi, l'effet bénéfique de l'épuration de la myoglobine par une membrane à haut « cutoff » après que l'agression rénale a atteint son apogée n'est pas acquis. Idéalement, l'identification des patients les plus à risque d'IRA sévère ou d'EER permettrait d'initier l'EER alors que la myoglobine est encore dans sa phase ascendante, à un moment où sa toxicité peut encore être prévenue. Stewart et al. ont rapporté dans une série de 89 patients traumatisés militaires que le dosage de biomarqueurs urinaires à l'arrivée à l'hôpital (NGAL : neutrophil gelatinase associated lipocalin, LFABP : L-type fatty acid binding protein, Cystatine C) donnait une prédiction satisfaisante du recours à l'EER ou du décès [54]. D'autres études sont nécessaires pour proposer la mise en place précoce de l'EER, en tant qu'épurateur de la myoglobine, au cours de la rhabdomyolyse.

4. THÉRAPIES FUTURES

Les modèles expérimentaux ont largement souligné le rôle délétère du stress oxydant dans la toxicité tubulaire de la rhabdomyolyse. L'administration de Nacetylcystéine ou de vitamine C a montré respectivement une diminution de l'apoptose tubulaire rénale et une diminution de la peroxydation lipidique rénale dans des modèles murins de rhabdomyolyse. Toutefois, aucune étude clinique n'a à ce jour évalué leur intérêt [55].

L'administration de cellules-souches ou d'EPO a récemment montré des effets bénéfiques dans des modèles expérimentaux avec une diminution de l'inflammation rénale mais surtout une réorientation de la différenciation des macrophages vers le phénotype M2, anti-inflammatoire et protecteur vis-à-vis de la fibrose rénale [15, 16]. Si les cellules-souches ont déjà été administrées au cours de protocoles de recherches cliniques pour prévenir l'insuffisance rénale en péri-opératoire, aucune étude n'a pour l'instant évalué leur intérêt dans le cas de la rhabdomyolyse [56].

CONCLUSION

La physiopathologie de l'agression rénale au cours de la rhabdomyolyse est de mieux en mieux connue grâce aux travaux effectués dans des modèles expérimentaux animaux depuis 50 ans. Cependant, en pratique clinique, le niveau de preuve des thérapeutiques visant à prévenir l'insuffisance rénale au cours d'une rhabdomyolyse est faible. La précocité de la prise en charge est un élément crucial, car tout délai dans l'initiation de la correction de l'hypovolémie majeure le risque d'IRA. L'utilisation exclusive du NaCl 0,9 % doit être évitée au profit de l'utilisation de solutés balancés. L'apport de bicarbonate n'a pas fait la preuve de son efficacité et ne doit pas faire perdre de vue l'objectif principal qui est la correction de l'hypovolémie plus que la correction du pH tubulaire. Les arguments s'accumulent pour proposer la myoglobine comme marqueur de suivi de l'activité de la rhabdomyolyse plutôt que les CPK. Des études sont nécessaires pour définir la place des membranes à haut « cutoff » pour l'EER au cours de la rhabdomyolyse.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J: Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care* 2016;20(1):135.
- [2] Bosch X, Poch E, Grau JM: Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62-72.
- [3] Hsu CH, Kurtz TW, Waldinger TP: Cardiac output and renal blood flow in glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Circ Res* 1977;40:178-182.
- [4] Liu ZZ, Mathia S, Pahlitzsch TM, Wennysia IC, Persson PB, Lai EY, Hogner A, Xu MZ, Schubert R, Rosenberger C et al: Myoglobin facilitates angiotensin II induced constriction of renal afferent arterioles. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017.
- [5] Ayer G, Grandchamp A, Wyler T, Truniger B: Intrarenal hemodynamics in glycerol-induced myohemoglobinuric acute renal failure in the rat. *Circ Res* 1971;29:128-135.
- [6] Gois PH, Canale D, Volpini RA, Ferreira D, Veras MM, Andrade-Oliveira V, Camara NO, Shimizu MH, Seguro AC: Allopurinol attenuates rhabdomyolysis-associated acute kidney injury: Renal and muscular protection. *Free Radic Biol Med* 2016;101:176-189.
- [7] Cil O, Ertunc M, Gucer KS, Ozaltin F, Iskit AB, Onur R: Endothelial dysfunction and increased responses to renal nerve stimulation in rat kidneys during rhabdomyolysis-induced acute renal failure: role of hydroxyl radical. *Ren Fail* 2012;34:211-220.
- [8] Rosenberger C, Goldfarb M, Shina A, Bachmann S, Frei U, Eckardt KU, Schrader T, Rosen S, Heyman SN: Evidence for sustained renal hypoxia and transient hypoxia adaptation in experimental rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1135-1143.
- [9] Holt S, Reeder B, Wilson M, Harvey S, Morrow JD, Roberts LJ, 2nd, Moore K: Increased lipid peroxidation in patients with rhabdomyolysis. *Lancet* 1999;353:1241.
- [10] Zorova LD, Pevzner IB, Chupyrkina AA, Zorov SD, Silachev DN, Plotnikov EY, Zorov DB: The role of myoglobin degradation in nephrotoxicity after rhabdomyolysis. *Chem Biol Interact* 2016;256:64-70.
- [11] Abul-Ezz SR, Walker PD, Shah SV: Role of glutathione in an animal model of myoglobinuric acute renal failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:9833-9837.
- [12] Zager RA: Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 1989;60:619-629.
- [13] Graca-Souza AV, Arruda MA, de Freitas MS, Barja-Fidalgo C, Oliveira PL: Neutrophil activation by heme: implications for inflammatory processes. *Blood* 2002;99:4160-4165.
- [14] Belliere J, Casemayou A, Ducasse L, Zakaroff-Girard A, Martins F, Iacovoni JS, Guilbeau-Frugier C, Buffin-Meyer B, Pipy B, Chauveau D et al: Specific macrophage subtypes influence the progression of rhabdomyolysis-induced kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1363-1377.
- [15] Geng Y, Zhang L, Fu B, Zhang J, Hong Q, Hu J, Li D, Luo C, Cui S, Zhu F et al: Mesenchymal stem cells ameliorate rhabdomyolysis-induced acute kidney injury via the activation of M2 macrophages. *Stem Cell Res Ther* 2014;5:80.
- [16] Wang S, Zhang C, Li J, Niyazi S, Zheng L, Xu M, Rong R, Yang C, Zhu T: Erythropoietin protects against rhabdomyolysis-induced acute kidney injury by modulating macrophage polarization. *Cell Death Dis* 2017;8:e2725.
- [17] McMahon GM, Zeng X, Waikar SS: A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med* 2013;173:1821-1828.
- [18] El-Abdellati E, Eyselbergs M, Sirimsi H, Hoof VV, Wouters K, Verbrugghe W, Jorens PG: An observational study on rhabdomyolysis in the intensive care unit. Exploring its risk factors and main complication: acute kidney injury. *Ann Intensive Care* 2013;3:8.
- [19] Sever MS, Ereke E, Vanholder R, Akoglu E, Yavuz M, Ergin H, Tekce M, Korular D, Tulbek MY, Keven K et al: The Marmara earthquake: epidemiological analysis of the victims with nephrological problems. *Kidney Int* 2001;60:1114-1123.
- [20] Hatamizadeh P, Najafi I, Vanholder R, Rashid-Farokhi F, Sanadgol H, Seyrafi S, Mooraki A, Atabak S, Samimaghani H, Pourfarzani V et al: Epidemiologic aspects of the Bam earthquake in Iran: the nephrologic perspective. *Am J Kidney Dis* 2006;47:428-438.
- [21] Safari S, Yousefifard M, Hashemi B, Baratloo A, Forouzanfar MM, Rahmati F, Motamedi M, Najafi I: 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* 2016;20:153-161.

- [22] Stewart IJ, Faulk TI, Sosnov JA, Clemens MS, Elterman J, Ross JD, Howard JT, Fang R, Zonies DH, Chung KK: Rhabdomyolysis among critically ill combat casualties: Associations with acute kidney injury and mortality. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;80:492-498.
- [23] Byerly S, Benjamin E, Biswas S, Cho J, Wang E, Wong MD, Inaba K, Demetriades D: Peak creatinine kinase level is a key adjunct in the evaluation of critically ill trauma patients. *Am J Surg* 2016.
- [24] de Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, van Engelen BG, Drenth JP: Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive Care Med* 2003;29:1121-1125.
- [25] Rodriguez E, Soler MJ, Rap O, Barrios C, Orfila MA, Pascual J: Risk factors for acute kidney injury in severe rhabdomyolysis. *PLoS One* 2013;8:e82992.
- [26] Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, Laghi F, Magder S, Papazian L, Pelosi P et al: An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1128-1155.
- [27] Mikkelsen TS, Toft P: Prognostic value, kinetics and effect of CVVHDF on serum of the myoglobin and creatine kinase in critically ill patients with rhabdomyolysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:859-864.
- [28] Lappalainen H, Tiula E, Uotila L, Manttari M: Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. *Crit Care Med* 2002;30:2212-2215.
- [29] Premru V, Kovac J, Ponikvar R: Use of myoglobin as a marker and predictor in myoglobinuric acute kidney injury. *Ther Apher Dial* 2013;17:391-395.
- [30] Kasaoka S, Todani M, Kaneko T, Kawamura Y, Oda Y, Tsuruta R, Maekawa T: Peak value of blood myoglobin predicts acute renal failure induced by rhabdomyolysis. *J Crit Care* 2010;25:601-604.
- [31] Chen CY, Lin YR, Zhao LL, Yang WC, Chang YJ, Wu HP: Clinical factors in predicting acute renal failure caused by rhabdomyolysis in the ED. *Am J Emerg Med* 2013;31:1062-1066.
- [32] Better OS, Stein JH: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990;322:825-829.
- [33] Iraj N, Saeed S, Mostafa H, Houshang S, Ali S, Farin RF, Shiva S, Ahmad M, Samimagham H, Pourfarzani V et al: Prophylactic fluid therapy in crushed victims of Bam earthquake. *Am J Emerg Med* 2011;29:738-742.
- [34] Sever MS, Vanholder R: Management of crush victims in mass disasters: highlights from recently published recommendations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:328-335.
- [35] Gonzalez D: Crush syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:S34-41.
- [36] Cho YS, Lim H, Kim SH: Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J* 2007;24:276-280.
- [37] Zampieri FG, Ranzani OT, Azevedo LC, Martins ID, Kellum JA, Liborio AB: Lactated Ringer Is Associated With Reduced Mortality and Less Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Crit Care Med* 2016;44:2163-2170.
- [38] Potura E, Lindner G, Biesenbach P, Funk GC, Reiterer C, Kabon B, Schwarz C, Druml W, Fleischmann E: An acetate-buffered balanced crystalloid versus 0.9% saline in patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2015;120:123-129.
- [39] O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, Bennett-Guerrero E: A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg* 2005;100:1518-1524, table of contents.
- [40] Brown CV, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC: Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 2004;56: 1191-1196.
- [41] Nielsen JS, Sally M, Mullins RJ, Slater M, Groat T, Gao X, de la Cruz JS, Ellis MK, Schreiber M, Malinoski DJ: Bicarbonate and mannitol treatment for traumatic rhabdomyolysis revisited. *Am J Surg* 2017;213:73-79.
- [42] Moore KP, Holt SG, Patel RP, Svistunenko DA, Zackert W, Goodier D, Reeder BJ, Clozel M, Anand R, Cooper CE et al: A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. *J Biol Chem* 1998;273:31731-31737.

- [43] Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, Hannon C, Murray PT, Bailey MJ, Bellomo R, Bagshaw SM: Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. *PLoS Med* 2013;10:e1001426.
- [44] Zager RA, Foerder C, Bredl C: The influence of mannitol on myoglobinuric acute renal failure: functional, biochemical, and morphological assessments. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:848-855.
- [45] Nomani AZ, Nabi Z, Rashid H, Janjua J, Nomani H, Majeed A, Chaudry SR, Mazhar AS: Osmotic nephrosis with mannitol: review article. *Ren Fail* 2014;36:1169-1176.
- [46] Khwaja A: KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179-184.
- [47] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N, Carpentier D et al: Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016;375:122-133.
- [48] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstadt H, Boanta A, Gerss J, Meersch M: Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2190-2199.
- [49] Guzman N, Podoll AS, Bell CS, Finkel KW: Myoglobin removal using high-volume high-flu hemofiltration in patients with oliguric acute kidney injury. *Blood Purif* 2013;36:107-111.
- [50] Zeng X, Zhang L, Wu T, Fu P: Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD008566.
- [51] Sorrentino SA, Kielstein JT, Lukasz A, Sorrentino JN, Gohrbandt B, Haller H, Schmidt BM: High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. *Crit Care Med* 2011;39:184-186.
- [52] Premru V, Kovac J, Buturovic-Ponikvar J, Ponikvar R: High cut-off membrane hemodiafiltration in myoglobinuric acute renal failure: a case series. *Ther Apher Dial* 2011;15:287-291.
- [53] Heyne N, Guthoff M, Krieger J, Haap M, Haring HU: High cut-off renal replacement therapy for removal of myoglobin in severe rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case series. *Nephron Clin Pract* 2012;121:c159-164.
- [54] Stewart IJ, Glass KR, Howard JT, Morrow BD, Sosnov JA, Siew ED, Wickersham N, Latack W, Kwan HK, Heegard KD et al: The potential utility of urinary biomarkers for risk prediction in combat casualties: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 2015;19:252.
- [55] Panizo N, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, Moreno JA: Molecular Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches to Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Blood Press Res* 2015;40:520-532.
- [56] Monsel A, Zhu YG, Gennai S, Hao Q, Liu J, Lee JW: Cell-based therapy for acute organ injury: preclinical evidence and ongoing clinical trials using mesenchymal stem cells. *Anesthesiology* 2014;121:1099-1121.
- [57] He Q, Wang F, Li G, Chen X, Liao C, Zou Y, Zhang Y, Kang Z, Yang X, Wang L: Crush syndrome and acute kidney injury in the Wenchuan Earthquake. *J Trauma* 2011;70:1213-1217