

Mécanismes et prise en charge de la tubulopathie liée à la rhabdomyolyse

Kidney Injury after Rhabdomyolysis: What Is New?

J. Belliere · D. Chauveau · J.-L. Bascands · J.-P. Schanstra · S. Faguer

Reçu le 9 mai 2016 ; accepté le 26 août 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé La tubulopathie liée à la rhabdomyolyse est une variété peu fréquente ($\approx 10\%$) d'insuffisance rénale aiguë (IRA), mais elle est identifiée chez 13 à 50 % des patients présentant une rhabdomyolyse. Toutes les causes de rhabdomyolyse peuvent s'accompagner d'une IRA. Plusieurs mécanismes lésionnels concourent à la toxicité rénale de la myoglobine relarguée par le muscle lésé : une hypovolémie, une vasoconstriction locale, une agression tubulaire proximale, une obstruction tubulaire distale, le recrutement des macrophages notamment, exerçant des effets pro-inflammatoire à court terme et profibrosant à long terme. En pratique, une élévation des enzymes musculaires (créatine-kinase $> 5\,000$ UI/l) permet le diagnostic. La présentation clinique est celle d'une IRA de profil tubulaire, avec un risque élevé d'hyperkaliémie menaçante. La prise en charge consiste en une réhydratation essentielle par sérum salé et une épuration extrarénale (EER) rapide, dont les indications reposent sur la kaliémie et le degré d'acidose métabolique. Les caractéristiques de l'hémodialyse intermittente en font la technique de choix. Ni l'alcalinisation des urines ni le recours à une EER prophylactique, en particulier avec une membrane à haute perméabilité, n'ont démontré de supériorité sur le pronostic rénal à long terme. Le pronostic global est étroitement lié à la cause de la rhabdomyolyse, 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 infraclinique après rhabdomyolyse. Une évaluation néphrologique systématique doit donc être proposée aux patients à dis-

tance d'une rhabdomyolyse, afin de dépister une maladie rénale chronique débutante.

Mots clés Rhabdomyolyse · Insuffisance rénale aiguë · Myoglobine · Fibrose rénale · Maladie rénale chronique

Abstract Severe damage of skeletal muscle, referred to as rhabdomyolysis, is the cause of 10% of acute kidney injury (AKI) cases and AKI complicates 13–50% of traumatic or nontraumatic rhabdomyolysis. Hypovolemia and the direct nephrotoxic effect of myoglobin are thought to be the main factors involved in rhabdomyolysis-induced AKI. Myoglobin promotes kidney injuries through vasoconstrictive properties, proximal tubular injuries, and distal obstruction. Recently, we demonstrated that macrophages influence the long-term prognosis of this disease by exerting proinflammatory as well as profibrotic properties. Clinical management relies on early diagnosis (creatinine kinase $> 5,000$ UI/l) and fluid resuscitation using isotonic sodium chloride. Despite optimal rehydration, patients can develop AKI and require renal replacement therapy (RRT). Severe hyperkalemia or metabolic acidosis is the main cause of RRT. Thus, intermittent hemodialysis rather than continuous RRT should be used as frontline RRT, if available. To date, alkalization, as well as prophylactic intermittent hemodialysis with high cut-off membrane, did not demonstrate superiority on long-term renal function compared to conventional approach. While global prognosis is depending upon the cause of rhabdomyolysis, mortality increases from 22% to 59% as soon as patients develop AKI. Long-term prognosis is unknown. Animal models demonstrated that rhabdomyolysis can lead to renal fibrosis after several months of follow-up. This suggests that patients with rhabdomyolysis should be considered as at high risk to develop chronic kidney disease and therefore referred to nephrologists to minimize long-term consequences of chronic kidney disease.

Keywords Rhabdomyolysis · Acute kidney injury · Myoglobin · Renal fibrosis · Chronic kidney disease

J. Belliere (✉) · D. Chauveau · S. Faguer
Inserm UMR 1048 (I2MC, équipe 12),
Département néphrologie et transplantation d'organes,
CHU de Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, TSA 50032,
F-31059 Toulouse cedex 09, France
e-mail : julie.belliere@inserm.fr

D. Chauveau · J.-L. Bascands · J.-P. Schanstra · S. Faguer
Inserm U1048, équipe 12, I2MC, CHU de Rangueil,
1, avenue Jean-Poulhès, TSA 50032,
F-31059 Toulouse cedex 09, France

Introduction

La rhabdomyolyse est une étiologie peu fréquente (environ 10 % des cas) d'insuffisance rénale aiguë (IRA). Le réanimateur doit en connaître les causes et les modalités de prise en charge au vu de la sévérité de son pronostic dans les formes les plus graves. Le terme de « rhabdomyolyse » fait référence à une lésion du muscle strié squelettique conduisant au relargage massif des constituants des cellules musculaires dans la circulation systémique, favorisant par divers mécanismes, dans les cas les plus sévères, la survenue d'une IRA. Dans l'Antiquité, des épisodes de rhabdomyolyse toxique sont relatés suite à la consommation accidentelle de ciguë. Plus récemment, les premiers cas de rhabdomyolyse sont identifiés en 1908 au décours du séisme de Messine (Sicile) puis par les médecins militaires allemands au cours de la Première Guerre mondiale [1]. C'est en 1941 que Bywaters et Beall publient l'évolution clinique de quatre patients victimes d'écrasement musculaire après bombardements et établissent, les premiers, le lien entre les lésions musculaires et l'agression rénale aiguë [2]. Deux ans plus tard, le rôle néphrotoxique de la myoglobine est identifié [3], mais il faudra attendre les années 1970 pour que des rhabdomyolyses non traumatiques soient considérées comme facteur de risque de survenue d'IRA. Nous aborderons successivement l'épidémiologie de l'atteinte rénale liée à la rhabdomyolyse, les éléments du diagnostic, du pronostic et enfin du traitement.

Épidémiologie

Épidémiologie de la rhabdomyolyse

Même si les patients atteints de rhabdomyolyse sont aisément identifiés dans certains contextes cliniques et éventuellement grâce à l'élévation des enzymes musculaires (créatine-kinase [CK]), l'incidence de la rhabdomyolyse dans la population générale est méconnue, notamment parce que les formes modérées peuvent être asymptomatiques et en raison de l'exposition variable des populations aux risques naturels (par exemple les séismes).

Étiologies de la rhabdomyolyse

Le mécanisme déclencheur est habituellement unique. Chez certains patients, la combinaison d'une prédisposition génétique et d'un facteur environnemental déclenche la rhabdomyolyse, notamment dans les formes liées à l'anesthésie. Les principales causes sont résumées dans le Tableau 1.

Traumatiques

Alors dénommée *crush syndrome*, la rhabdomyolyse traumatique est observée après accidents de la voie publique, tremblements de terre ou compression d'un membre dans une position non anatomique. Une situation fréquente est la compression d'un membre à l'occasion d'un épisode

Tableau 1 Causes de rhabdomyolyse

Traumatisme	Compression extrinsèque : crush syndrome (syndrome de loge) choc direct Compression intrinsèque : immobilisation prolongée ou coma
Infections	Virus : influenza A et B, coxsackie, Epstein-Barr, VIH Bactéries : <i>Legionella sp.</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium sp.</i>
Ischémie	Occlusion artérielle, état de choc
Épuisement cellulaire extrême	Exercice musculaire intense, crise d'épilepsie, sevrage alcoolique, dystonie musculaire
Variations thermiques	Coup de chaleur, hyperthermie maligne, syndrome malin des neuroleptiques Hypothermie Électrisation
Médicaments et toxiques	Médicaments : Statines, fibrates, inhibiteurs du cytochrome P450 (amiodarone, inhibiteurs calciques, antifongiques azolés, macrolides), propofol, daptomycine Toxiques : alcool, héroïne, cocaïne, ecstasy, venins, champignons, ciguë
Troubles métaboliques	Hypokaliémie, hypophosphorémie, hypocalcémie Hyperosmolarité sans cétose, acidocétose diabétique
Anesthésie	Hyperthermie maligne Propofol Dystrophies et canalopathies musculaires
Génétiques	Anomalies du métabolisme musculaire Maladies mitochondriales Anomalies du couplage excitation-contraction Dystrophies musculaires

prolongé de perte de conscience (abus de toxique, coma) ou en cas d'impossibilité de se relever (personnes âgées).

Exercice musculaire intense

L'effort physique prolongé chez des sujets non entraînés, ou pratiqué dans des conditions climatiques défavorables (forte chaleur), peut déclencher une rhabdomyolyse. Les crises d'épilepsie sont des situations équivalentes de sollicitation musculaire intense.

Vasculaires

Toute situation d'ischémie de membre, qu'elle soit secondaire à des embolies systémiques, locaux, ou à un geste chirurgical, peut conduire à une nécrose musculaire massive.

Changements brutaux de température corporelle

L'hyperthermie maligne et le syndrome malin des neuroleptiques s'accompagnent parfois d'une rhabdomyolyse, souvent aggravée par une hypokaliémie liée à l'augmentation des pertes insensibles. Une hypothermie sévère peut également se compliquer de rhabdomyolyse. Les patients victimes d'électrocution présentent une rhabdomyolyse dans 10 % des cas.

Médicaments et toxiques

L'utilisation d'hypolipémiants de type statine est la principale cause médicamenteuse de rhabdomyolyse, surtout en cas de coprescription avec d'autres médicaments (notamment les fibrates) ou des inhibiteurs du cytochrome P450 (amiodarone, inhibiteurs calciques, antifongiques azolés, macrolides), chez des personnes fragiles (âge, insuffisance rénale). Certains venins [4] et plantes (notamment champignons) sont pourvoyeurs de rhabdomyolyse [5]. En réanimation, une place particulière est donnée aux neurotrope, que ce soient les neuroleptiques ou le propofol au cours d'un *propofol infusion syndrome* (PRIS) [6]. À noter l'effet toxique rapporté sur le muscle de la daptomycine, antibiotique antistaphylococcique de plus en plus utilisé en réanimation (germe résistant ou de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides).

Infections

La plupart des infections bactériennes ou virales peuvent s'accompagner de rhabdomyolyse sans que le mécanisme ne soit connu. Parmi les plus classiques, on retrouve les infections virales à Influenza A et B, coxsackie, Epstein-Barr, adénovirus, VIH et les infections bactériennes à *Legionella sp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (pyomyosite), *Clostridium sp.*

Troubles électrolytiques et métaboliques

L'hypokaliémie, l'hypophosphatémie, l'hypocalcémie, l'acidocétose et l'hyperosmolarité sont des situations propices au développement d'une souffrance musculaire.

Myopathies génétiques

Les maladies génétiques musculaires sont des causes peu fréquentes de rhabdomyolyse. La transmission est le plus souvent autosomique récessive, plus rarement liée à l'X, ou par transmission maternelle (cytopathie mitochondriale). La rhabdomyolyse survient habituellement dans l'enfance, ou à l'adolescence, parfois chez l'adulte jeune, avec des épisodes récidivants de myalgies et de myoglobinurie qui peuvent précéder un épisode sévère. Les circonstances de déclenchement (début dès les premières minutes d'un exercice, ou après exercice prolongé, au chaud ou au froid, en contexte d'infection ou d'anesthésie, etc.) peuvent orienter les tests génétiques à réaliser (pour une revue détaillée, voir [7]).

Certaines voies métaboliques sont concernées : la voie de la glycolyse ou la glycogénolyse (glycogénoses), le métabolisme des acides gras, la voie des pentoses phosphates (déficit en glucose-6-phosphate déhydrogénase), le cycle des purines nucléotidiques (déficit en myoadénylate déaminase), le génome mitochondrial (déficit en succinate déhydrogénase, cytochrome c oxidase ou coenzyme Q10). On retrouve d'autres types de myopathies en rapport avec des anomalies du relargage de calcium intracellulaire et le couplage excitation-contraction (mutations du gène *RYR1*, responsable d'une forme de « myopathie congénitale avec susceptibilité à l'hyperthermie maligne et l'exercice physique ») ou certaines dystrophies musculaires (Duchenne, Becker).

Ainsi, les causes de rhabdomyolyse sont hétérogènes, ce qui peut rendre compte des difficultés à recenser de manière précise l'épidémiologie de cette maladie. Dans un article publié en 2013 dans le *JAMA* et incluant 2 371 patients, elle était associée à un traumatisme dans 26 %, une compression dans 18 %, un sepsis dans 10 % et une chirurgie dans 15 % des cas, les autres admissions étant liées à une cause médicale [8]. Dans une autre étude réalisée sur 475 patients [9], la rhabdomyolyse était associée à une cause toxique (drogues, alcool, médicaments) dans 46 % des cas et à une maladie musculaire dans 10 % des cas. Dans 60 % des cas, plusieurs étiologies étaient associées. Dans 11 % des cas, il s'agissait d'une récurrence. Finalement, dans 7 % des cas, aucune cause n'était retrouvée [9].

Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë secondaire à une rhabdomyolyse

La rhabdomyolyse se complique d'IRA dans 13 à 50 % des cas [9,10], en fonction des critères utilisés pour définir

celle-ci (RIFLE, AKIN, KDIGO, créatinine sérique) et du type d'étude (patients de réanimation ou néphrologie ou accueil des urgences). Elle est la cause de 7 à 10 % des IRA aux États-Unis [11]. Une étude rétrospective, sur un collectif de 126 patients, a identifié quatre facteurs de risque de survenue d'une IRA en cas de rhabdomyolyse sévère (CPK > 5 000 UI/l) : une hypoalbuminémie (< 33 g/l), une acidose métabolique, une baisse du temps de prothrombine inférieure à 82 % et une élévation des CK (> 12 750 UI/l) [12]. Il semble ainsi exister une corrélation entre l'importance du pic de CK et le risque de survenue d'une IRA (cf. infra). Un score pronostique permettant d'évaluer le risque de mortalité ou de nécessité d'épuration extrarénale a aussi été proposé [8] (Fig. 1, Tableau 2). À titre d'exemple, 2,3 % des patients présentant un score inférieur à 5 nécessiteront une épuration extrarénale ou décéderont. Ce pourcentage s'élève à 61,2 % chez les patients dont le score est supérieur à 10 [8]. La survenue d'une IRA dépend donc du contexte à l'origine de la rhabdomyolyse (plus fréquente en cas d'arrêt cardiaque ou de sepsis par exemple) et des comorbidités associées. Elle représente un tournant évolutif péjoratif après rhabdomyolyse.

Physiopathologie

Apport des modèles murins

Chez l'animal, la rhabdomyolyse peut être induite par compression mécanique [13]. L'injection intramusculaire de glycérol est un autre modèle très fiable pour reproduire la pathologie. Elle provoque la lyse du compartiment musculaire par appel osmotique. Utilisé chez la souris et le rat depuis 1972 [14], il a permis de décrypter les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'atteinte rénale. Les mécanismes physiopathologiques rendant compte de l'apparition d'une IRA secondaire à une rhabdomyolyse sont résumés dans la Figure 2.

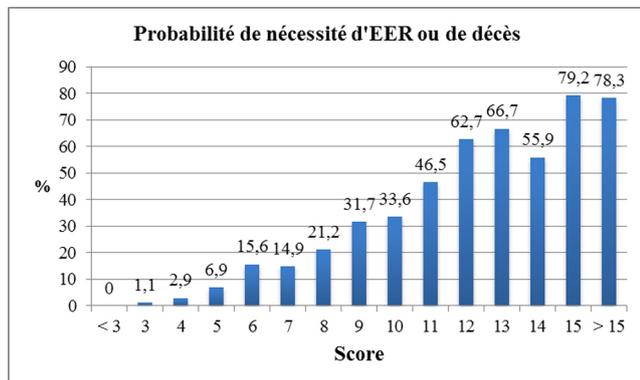


Fig. 1 D'après McMahon et al. [8]. RM : rhabdomyolyse ; CPK : créatine-phosphokinase ; EER : épuration extrarénale

Tableau 2 Score prédictif de survenue d'insuffisance rénale aiguë après rhabdomyolyse

Variable	Point
Âge	
50 ≤ 70	1,5
> 70 ≤ 80	2,5
> 80	3
Sexe féminin	1
Étiologie autre que	3
Convulsions	
Syncope	
Exercice	
Statines	
Myosite	
Créatininémie initiale	
124–194,5 µmol/l	1,5
> 194,5 µmol/l	3
Calcémie initiale < 1,9 mmol/l	2
Phosphatémie initiale	
1,34–1,75 mmol/l	1,5
> 1,75 mmol/l	3
Bicarbonates initiaux < 19 mmol/l	2
CPK initiales > 40 000 UI/l	2

Le primum movens est la lésion musculaire

En condition physiologique, la concentration sarcoplasmique de calcium, minimale au repos, est strictement contrôlée pour n'autoriser des augmentations massives et ponctuelles qu'au moment du couplage excitation-contraction des fibres d'actine.

En condition pathologique, quelle que soit la cause de la rhabdomyolyse, le fonctionnement des pompes de calcium est perturbé par l'agression directe des sarcolemmes (en cas de phénomène mécanique) et/ou la déplétion en ATP secondaire à l'ischémie (en cas de phénomène vasculaire). En particulier, la pompe Na^+/K^+ ATPase dysfonctionne, provoquant une augmentation du sodium intracellulaire pris en charge par l'échangeur sodium-calcium ($2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$). Le calcium intracellulaire s'accumule par défaut de la pompe Ca^{2+} ATPase et active la phospholipase 2, ce qui va conduire à la dégradation de l'architecture cellulaire. L'excès de calcium concourt également à une libération du contenu mitochondrial dans le cytosol et une mort cellulaire [15]. Myofibrilles, cytosquelette et protéines membranaires se trouvent dégradés et digérés par les lysosomes, jusqu'à ce que le réseau myofibrillaire se désintègre dans son ensemble.

La reperfusion du muscle après ischémie ajoute également sa propre toxicité via un excès de production de ROS (syndrome d'ischémie-reperfusion). S'ajoutent à ces

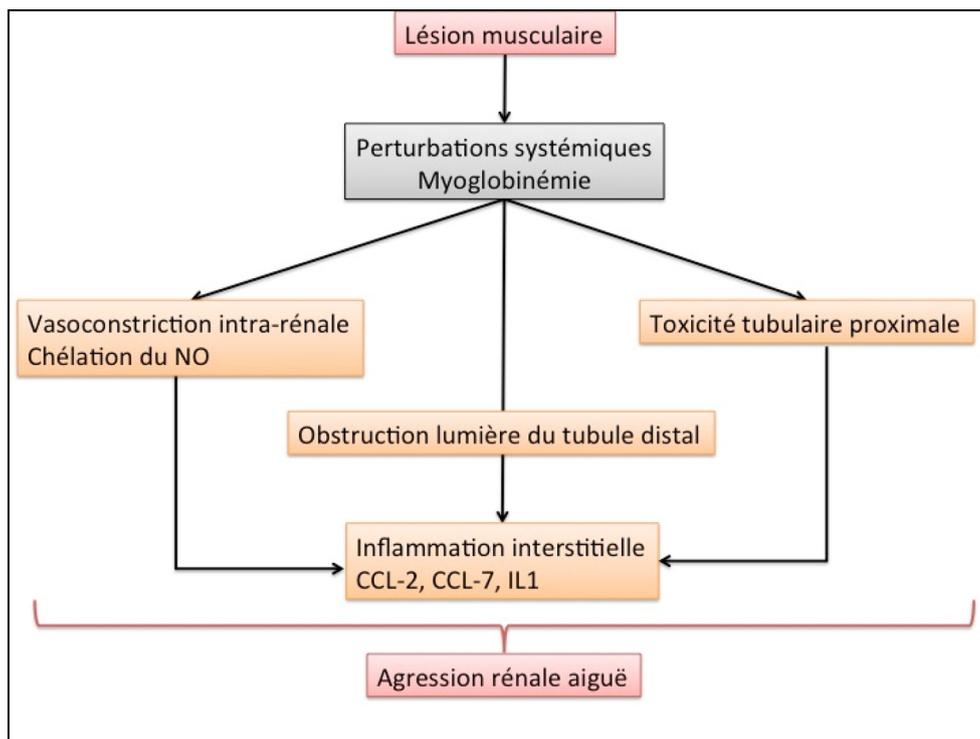


Fig. 2 Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'insuffisance rénale aiguë après rhabdomyolyse

phénomènes des processus inflammatoires (infiltrat neutrophilique) et des contraintes mécaniques : situé dans un compartiment anatomique inextensible, le muscle lésé gonfle, la pression augmente et la perfusion diminue, aggravant l'ischémie (syndrome du compartiment) [1]. L'ischémie ou le traumatisme direct affectent la régulation du calcium, induisant une contraction prolongée qui entretient l'ischémie. Les fibres musculaires lésées relarguent des toxiques dans la circulation. Les cellules endothéliales sont également la cible de lésions oxydatives. Le muscle est le siège d'un œdème diffus qui entretient l'ischémie locale.

La lésion musculaire engendre des perturbations systémiques

Tout d'abord se constitue un « troisième secteur » dans la mesure où le muscle lésé est le siège d'une rétention hydrique (jusqu'à 10 l par membre), plaçant les patients dans une situation d'hypovolémie et de déshydratation extracellulaire. Ensuite, la composition du plasma est modifiée par le relargage massif des débris musculaires dans la circulation sanguine. Les acides organiques, provenant de la lyse des myocytes (en particulier l'acide lactique) provoquent une acidose à trou anionique augmenté. Les nucléosides libres sont métabolisés en purines par le foie, et on note une augmentation de l'acide urique. À cela s'associent une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et une hyperkaliémie. Cette

dernière, fréquente et menaçante, nécessite une prise en charge immédiate et parfois le recours à une épuration extrarénale.

Agression rénale aiguë : intrication de plusieurs mécanismes lésionnels

Aspects histologiques de la tubulopathie liée à la rhabdomyolyse

La rhabdomyolyse entraîne une nécrose tubulaire aiguë, comme l'illustre la Figure 3. On note une mise à nu des membranes basales épithéliales tubulaires, une hyperclarté des tubules qui peuvent être dilatés et la présence de cylindres, constitués de myoglobine, obstruant la lumière tubulaire.

Myoglobine, agent principal de la tubulopathie liée à la rhabdomyolyse

La myoglobine est une hémoprotéine cytoplasmique exprimée uniquement dans les cardiomyocytes et les muscles squelettiques oxydatifs. Nommée « myoglobine » à cause de sa similitude avec la molécule d'hémoglobine, elle lie l'oxygène de manière réversible, facilite son transport depuis le globule rouge jusqu'à la mitochondrie et joue le rôle d'un réservoir d'oxygène en condition d'hypoxie ou d'anoxie. Libérée dans le plasma suite à la nécrose des myocytes, elle

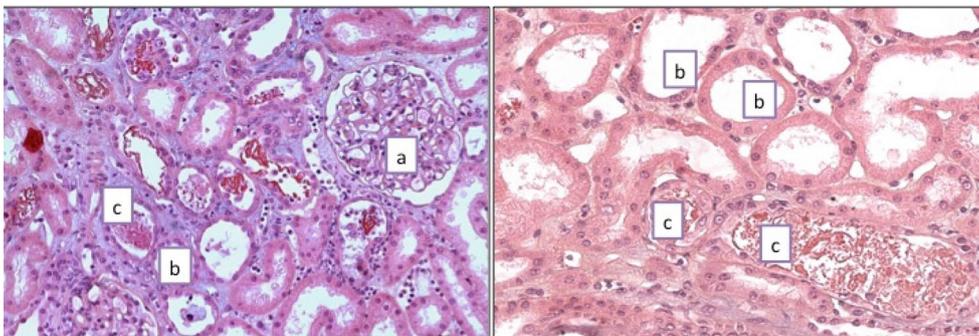


Fig. 3 Nécrose tubulaire aiguë après une rhabdomyolyse

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

circule sous forme liée aux protéines. En électrophorèse, elle migre entre les fractions de l' α -2 et de la β -globuline et partage des transporteurs communs avec l'hémoglobine. À des concentrations inférieures à la capacité de liaison maximale, 15 à 50 % de la myoglobine est libre [16]. Quand les concentrations de myoglobine dépassent la capacité de liaison maximale, la myoglobine libre, en excès, est filtrée par les reins, car son petit poids moléculaire (17,8 kDa) lui confère la propriété de passer au travers de la membrane basale glomérulaire (< 65 kDa). Lorsque la concentration de myoglobine plasmatique dépasse 1 g/l, la myoglobinurie devient significative, de l'ordre de 5 à 15 mg/l, et donne aux urines une teinte caractéristique, rouge pourpre. Nombre des effets délétères de cette hémoprotéine sont à relier à sa structure. Première protéine soumise à une étude de cristallographie aux rayons X, sa structure tertiaire est remarquable. La chaîne polypeptidique de 154 acides aminés forme huit hélices α qui entourent un résidu hémique central qui peut lier l'oxygène, le monoxyde de carbone (CO) ou le NO [17]. L'atome de fer central sous forme Fe^{2+} (ferreux) est nécessaire pour le transport de l'oxygène. Cependant, l'oxygène peut favoriser la transformation en fer Fe^{+3} (ferrique) générant un radical hydroxyle.

La myoglobine exerce une toxicité directe sur le tubule proximal

Plusieurs travaux expérimentaux indiquent qu'au contact de l'épithélium rénal la myoglobine libre agit comme un toxique direct. Elle exerce une activité identique à celle d'une peroxydase, oxydant les biomolécules. Dans un modèle d'étude des segments tubulaires proximaux, la production de malondialdéhyde est significativement accrue dès quatre heures après l'injection de glycéril, témoignant d'un pouvoir de peroxydation lipidique transitoire et précoce de la myoglobine [18]. Sur les cellules épithéliales, la myoglobine exerce des effets combinés, à la fois antiprolifératifs et cytotoxiques, qui semblent dépendants du fer libre. Sont égale-

ment observés : une diminution de la synthèse de l'ADN, des dommages directs de l'ADN, une réduction de la synthèse protéique et des dysfonctionnements de la chaîne respiratoire mitochondriale. Des cellules tubulaires rénales HK-2 en culture, exposées à la myoglobine, montrent une moins bonne viabilité, indépendamment du fait que la charge protéique à résorber augmente (puisque dans les mêmes gammes de concentration, l'albumine n'est pas cytotoxique) [18,19]. Enfin, la myoglobine est source d'isoprostanes et d'oxydation dérégulée des biomolécules [20].

La myoglobine forme des cylindres responsables de l'obstruction du tubule distal

Normalement réabsorbée par endocytose dans le tubule proximal, la myoglobine en excès s'accumule progressivement dans la lumière. Sa concentration urinaire augmente, phénomène favorisé par la déshydratation et la vasoconstriction rénale. La pression de filtration glomérulaire diminue, la réabsorption d'eau augmente et la précipitation de la myoglobine avec l'uromoduline se trouve favorisée, d'autant plus que les urines sont acides. De véritables cylindres sont observés dans la lumière tubulaire pendant la rhabdomyolyse [2]. L'obstruction tubulaire distale aggrave la stagnation de myoglobine au contact du tubule proximal et entretient l'agression en amont. Les cellules tubulaires lésées se détachent dans la lumière, libérant des débris cellulaires qui eux-mêmes accentuent l'obstruction tubulaire.

La myoglobine entretient la vasoconstriction intrarénale

L'hypoperfusion systémique entraîne la mise en jeu du système rénine-angiotensine-aldostérone, de la vasopressine et du système nerveux sympathique. Des substances vasoactives aggravent la vasoconstriction rénale, à savoir :

- l'endothéline-1, dont la production par les cellules mésangiales augmente en réponse à la myoglobine [21] ;

- le thromboxane A2, relargué en réponse à l'angiotensine II [22] ;
- le TNF- α produit par les cellules musculaires en réponse à l'hème libre [23] et le F2-isoprostane (produit de la peroxydation des acides gras essentiels).

Comme indiqué précédemment, la myoglobine est un transporteur potentiel du NO. En chélatant le NO dans la circulation sanguine, elle participe à la vasoconstriction des artérioles médullaires et à l'aggravation de l'ischémie tubulaire. En réponse à ces agressions, des réponses protectrices se mettent en place, parmi lesquelles le système de l'hème-oxygénase. L'enzyme HO-1 prend en charge la molécule d'hème libérée par la myoglobine et la détoxifie en biliverdine. HO-1 génère des produits vasorelaxants, antiapoptotiques et anti-inflammatoires (CO et pigments biliaires) [24]. Dans le contexte de rhabdomyolyse, l'induction d'HO-1 est excessivement rapide (dès trois heures). Des rats prétraités avec de l'hémoglobine sont protégés des lésions rénales induites par une rhabdomyolyse, car l'hémoglobine, en favorisant l'expression d'HO-1, atténue les lésions [25]. À l'inverse, l'inactivation génétique d'HO-1 par génération d'animaux invalidés aggrave le pronostic en cas d'IRA liée à la rhabdomyolyse [26]. Fait remarquable, la protection médiée par HO-1 est perdue en l'absence de ferritine [27] : les souris invalidées pour la chaîne lourde de la ferritine dans le tubule proximal montrent des lésions plus sévères après rhabdomyolyse. En effet, la réaction catalysée par HO-1 est en soi une source de fer libre, donc potentiellement délétère (tel que cela était rapporté initialement sur tubule isolé in vitro [19]) en l'absence de coopération entre les différents systèmes de captation du fer libre.

Mise en jeu du système immunitaire inné — inflammation intrarénale

Toute agression rénale aiguë induit une réponse inflammatoire qui met en jeu des composants chimiques (chimiokines) et cellulaires (leucocytes et fibroblastes). C'est ainsi que des macrophages infiltrent le parenchyme rénal agressé et se différencient selon l'environnement extracellulaire en acquérant une polarisation dont les deux phénotypes extrêmes sont dénommés M1 et M2. Les macrophages M1 ou « classiquement activés » ont une forte capacité de présentation de l'antigène et de production d'IL-12 et d'IL-23 et de radicaux oxygénés, donc un phénotype plutôt pro-inflammatoire. Les macrophages M2 « alternativement activés » produisent peu d'IL-12 et ont une orientation vers l'immunorégulation et le remodelage tissulaire, donc un phénotype plutôt anti-inflammatoire. Dans le rein, la polarisation macrophagique est un déterminant de la balance entre régénération et atrophie tubulaire. Dans le modèle murin de rhabdomyolyse succédant à l'injection intramusculaire de

glycérol, nous avons récemment montré que la physiopathologie de l'agression rénale aiguë ne se limite pas à la toxicité tubulaire des cylindres de myoglobine, mais implique l'immunité innée, et notamment les macrophages [28]. L'inflammation intrarénale est sévère. Les macrophages sont recrutés dans l'interstitium par des chimiokines produites par le tubule rénal agressé par la myoglobine. La myoglobine joue également un rôle direct d'activation des macrophages. Nous avons montré que leur phénotype varie au fil du temps : à la phase initiale (j2), leur phénotype est pro-inflammatoire (production de cytokines comme CCL-2 et de composants de la matrice extracellulaire, dont la fibronectine), alors qu'à j8 le phénotype M2 est prédominant. L'identification des populations de macrophages intrarénaux en contexte de rhabdomyolyse est en cours de développement, avec des résultats préliminaires très intéressants chez l'animal (via la détection en IRM de nanoparticules anti-CD163, un récepteur exprimé par les M2) [29]. L'utilisation diagnostique et éventuellement pronostique de ce type d'approche reste encore à définir en pratique clinique.

La physiopathologie de la tubulopathie liée à la rhabdomyolyse est donc partiellement élucidée. Les processus décrits ci-dessus sont interdépendants, et on comprend ainsi que cibler un mécanisme en particulier s'avère souvent insuffisant à prévenir complètement la survenue de l'IRA.

Prise en charge clinique de la rhabdomyolyse

Diagnostic

Dosage des composants musculaires

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 (CK essentiellement). Un taux de CK inférieur à 5 000 UI/l ne permet classiquement pas de retenir un diagnostic d'IRA secondaire à une rhabdomyolyse, mais il peut aggraver une situation par ailleurs constituée. Selon les auteurs, les valeurs de pic de CK sont variables, selon les études, de l'ordre de $5\,996 \pm 892$ UI/l (moyenne \pm SEM) [30], mais pouvant atteindre une moyenne de 168 052 UI/L (min : 2975, max : 250 000 UI/L) [31]. Le dosage d'autres paramètres protéiques (myoglobine, aldolase, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase) est peu pertinent en pratique.

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

myoglobulinurie et sont parfois prises à tort pour une hématurie. Cette hypothèse est écartée par l'examen du culot urinaire. Les diagnostics différentiels sont l'hémoglobulinurie, la porphyrie, les pigments biliaires et certains aliments ou médicaments colorant les urines). La leucocyturie est très inconstante.

Anomalies biologiques associées

La complication métabolique immédiate la plus grave est l'hyperkaliémie [67]. Ses effets cardiotoxiques peuvent être aggravés par une autre anomalie biologique, fréquemment retrouvée, qui est l'hypocalcémie. À la phase initiale, l'hypocalcémie est due à plusieurs mécanismes : une séquestration du calcium dans les tissus lésés, une synthèse diminuée de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (en rapport avec une inhibition de la 1-alpha-hydroxylase) et une hyperphosphatémie (en lien avec le relargage de phosphore inorganique qui accentue l'hypocalcémie via des dépôts phosphocalciques dans les tissus lésés). À la phase tardive de récupération rénale, il est courant d'authentifier une hypercalcémie, alors induite par un taux élevé d'hormone parathyroïdienne [32]. D'autres paramètres sont utiles pour apprécier le risque immédiat rénal et vital de la rhabdomyolyse et de l'IRA : hyperuricémie, acidose métabolique à trou anionique augmenté.

Place de l'histologie rénale

La biopsie rénale n'est pas indiquée en dehors d'un doute diagnostique en présence d'un syndrome glomérulaire d'une autre origine ou si une autre cause de néphropathie tubulointerstitielle aiguë (immunoallergique en particulier) ne peut être écartée.

Thérapeutique

Réhydratation

- Restauration de la volémie

La mesure principale est une réhydratation vigoureuse dès la situation de rhabdomyolyse identifiée. Lutter contre l'hypovolémie permet de contrer l'hypoperfusion rénale et les systèmes vasoconstricteurs. Restaurer un flux dans le tubule urinaire exerce un effet contraire à la formation des cylindres qui se forment d'autant moins que la diurèse est importante et le pH urinaire alcalin. Il n'y a pas de place en routine pour l'utilisation des diurétiques de l'anse. En particulier, ceux-ci ne doivent s'envisager qu'après avoir rétabli une volémie efficace optimale et en situation de surcharge hydrosodée avec un retentissement sur l'hématose.

- Alcalinisation des urines

Si les auteurs s'accordent sur le fait qu'il faut réhydrater les patients, il n'y a à ce jour pas de recommandation claire sur la nature du soluté de réhydratation. La seule étude prospective, réalisée sur 28 patients, a comparé du Ringer-lactate® au sérum salé isotonique, sans différence notable ni sur le pic de CK ni sur la récupération rénale. Les patients conservant un pH urinaire acide inférieur à 6,5, malgré une réhydratation bien conduite pendant 12 heures, recevaient une perfusion de bicarbonate de sodium. Aucun des patients traités n'a développé d'IRA. Ces résultats, prometteurs, n'ont pas été confirmés. Le risque d'utiliser uniquement le sérum salé isotonique est celui d'entretenir une acidose métabolique (via une hyperchlorémie). L'utilisation concomitante de sérum salé isotonique et de bicarbonate paraît une alternative raisonnable à proposer aux patients en grande acidose métabolique. Toutefois, l'administration de bicarbonate devra être limitée si la réponse rénale sur le pH n'est pas obtenue en quatre à six heures ou si une hypocalcémie survient. Dans ces situations, le recours à une épuration extrarénale est le plus souvent envisagé (cf. infra).

- Mannitol

Il a été proposé pour induire une diurèse osmotique, mais reste contre-indiqué en présence d'une anurie. Le manque de données exclut son utilisation en première intention. Dans le cas particulier des victimes de séismes, des recommandations émanant de la Renal Disaster Relief Task Force de la Société internationale de néphrologie ont été formulées et sont résumées dans la Figure 4 [33].

Épuration extrarénale

Le recours à l'épuration extrarénale (EER) ne doit pas être retardé. Son initiation échappe aux indications théoriques habituelles, en raison des risques d'hyperkaliémie compliquée et de la cinétique d'élévation de la kaliémie parfois fulgurante. Toutefois, aucune étude n'a démontré que le recours précoce à l'EER avant la constitution d'une IRA prévenait celle-ci chez les patients admis pour une rhabdomyolyse. L'intérêt d'une EER précoce sur le pronostic à long terme de la fonction rénale n'est pas non plus démontré. La mise en place d'une EER doit donc prendre en compte la kaliémie initiale, le degré d'acidose métabolique, la diurèse résiduelle, l'intensité de la rhabdomyolyse et la cinétique de variation de la kaliémie. Toutefois, il ne faudra pas retarder une prise en charge chirurgicale si les conséquences de la rhabdomyolyse le nécessitent (par exemple pour un syndrome de loges), sauf en cas d'urgence métabolique vitale.

Il n'existe aucune donnée permettant de montrer la supériorité des méthodes continues par rapport à l'hémodialyse

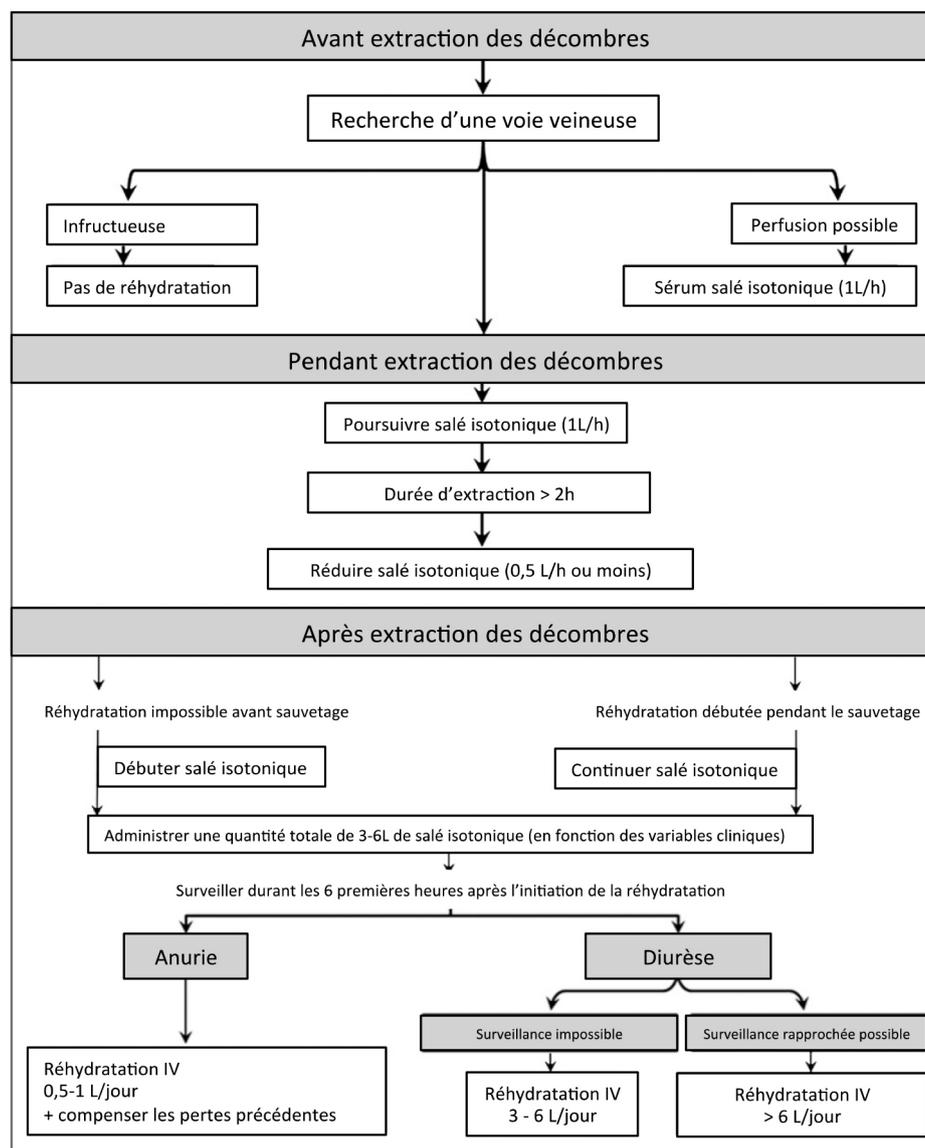


Fig. 4 Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge de victimes de rhabdomyolyse (adapté de Sever et Vanholder [33])

intermittente au cours du traitement de l'IRA secondaire à une rhabdomyolyse, qu'il s'agisse de la survie, de la récupération de la fonction rénale ou de la reprise de diurèse [34]. À la phase aiguë, en cas d'urgence métabolique, il semble légitime de préférer l'hémodialyse intermittente pour traiter l'hyperkaliémie et l'acidose souvent menaçantes. Le recours à une épuration continue en relais de la technique intermittente peut être proposé afin de mieux contrôler le risque métabolique et le bilan hydrique.

À l'instar d'autres causes d'IRA impliquant une protéine de bas poids moléculaire (par exemple la néphropathie à cylindres myélomateux), le recours à une EER utilisant des membranes de haute perméabilité (pores à 45 kDa, théoriquement efficaces pour épurer la myoglobine dont le poids moléculaire est de 17,8 kDa) a été testé chez un contingent

faible de patients. Bien que l'élimination de la myoglobine par cette technique soit supérieure à celle obtenue en hémodialyse conventionnelle [35–37], l'absence d'efficacité démontrée sur la fonction rénale à court ou moyen terme, les inconvénients d'une hypoalbuminémie profonde liée à la méthode et le surcoût de cette technique ne permettent pas de recommander cette approche ni à titre curatif ni à visée prophylactique. Quant aux échanges plasmatiques, ils ont été utilisés dans des cas isolés [38,39] et ne peuvent être recommandés à l'heure actuelle.

Finalement, à l'image des autres causes d'agression rénale aiguë, l'EER doit être pour l'instant réservée aux indications habituelles (hyperkaliémie menaçante, anurie persistante, acidose profonde), en gardant à l'esprit le risque d'aggravation plus rapide de l'hyperkaliémie ou de l'acidose.

Quelle que soit la technique choisie, la dose d'épuration devra être définie et adaptée aux besoins de contrôle métabolique (acidose et hyperkaliémie).

• Approches expérimentales

En marge de ces traitements symptomatiques ou visant à prévenir la survenue d'une IRA lors d'une rhabdomyolyse, de nombreuses stratégies (médicamenteuses ou non) ayant un bénéfice potentiel théorique dans cette indication ont été testées.

Limiter le stress oxydant lié à la myoglobine

Chez l'animal, dans le modèle de rhabdomyolyse induite par le glycérol, de nombreux antioxydants se sont révélés bénéfiques : le glutathion (tripeptide antioxydant) [40], la N-acétyl cystéine (acide aminé non essentiel stimulant la production de glutathion) [41,42], la glutamine (précurseur du glutathion) [43], la L-carnitine (impliquée dans la régénération du glutathion) [44], la L-citrulline (précurseur de la L-arginine, substrat de la NO synthase endothéliale [eNOS]) [45], le carvedilol (bêta-bloquant chélateur des radicaux libres) [46], les bioflavonoïdes ou le resvératrol (antioxydants de la famille des polyphénols) [47], le penthobarbital (en augmentant l'activité de l'acide γ -aminobutyrique et en réduisant les activités NF-kB et iNOS) [48], le fasudil (inhibiteur de Rho-kinase, vasodilatateur) [49], le sérum salé enrichi en hydrogène (pour ses propriétés antioxydantes) [50], la suramine (antioxydant) [51] et l'acétaminophène (paracétamol) [52]. En revanche, une étude négative relate l'inefficacité du sélénium [53].

Stratégies de néphroprotection

Au-delà des stratégies de réduction du stress oxydant, plusieurs approches ont visé à promouvoir des voies de cytoprotection au sens large. Par exemple, l'administration d'EPO recombinante humaine à des rats soumis à une rhabdomyolyse atténue les lésions [54]. L'inhibition de l'apoptose via l'inhibition pharmacologique des caspases (Z-VAD-FMK) [55] ou de la fission mitochondriale (inhibiteur de Drp-1) [56] se révèle également bénéfique. Plus avant-gardiste, l'administration intrarénale sous-capsulaire de facteurs de croissance (EGF) sous forme d'hydrogels a récemment été rapportée comme une stratégie prometteuse [57].

Administration d'agents réparateurs

Plusieurs études décrivent l'intérêt d'utiliser des cellules souches mésenchymateuses exogènes pour leurs potentiels trophique et immunomodulateur. Des effets mitogènes, anti-apoptotiques et anti-inflammatoires leur sont attribués. Ces

cellules, porteuses du CD44 (le ligand de l'acide hyaluronique), colonisent le tissu rénal agressé et favorisent sa réparation [58,59]. L'injection de $3,5 \times 10^5$ cellules souches humaines isolées du liquide amniotique à des souris soumises à une rhabdomyolyse a été suivie d'effets bénéfiques [60].

À ce jour, aucune de ces stratégies thérapeutiques n'a donné suite à une application directe chez les patients : l'argumentaire médical de la balance bénéfice-risque n'est pas en faveur d'essais cliniques dans cette entité nosologique. En effet, chez des patients dont l'évolution est classiquement favorable avec la seule réhydratation bien conduite, il est nécessaire de s'interroger sur la légitimité de proposer des traitements complexes ou onéreux. Quoi qu'il en soit, ces données publiées augmentent les connaissances sur la pathologie et concourent à proposer des pistes futures pour une meilleure prise en charge de l'IRA en général.

Données sur le pronostic

Pronostic global

Dans une série espagnole récente rétrospective, la mortalité des patients admis avec un taux de CK supérieur à 2 000 UI/l était évaluée à 26 % (138 décès sur 522). Les causes infectieuses (41,2 %) étaient associées à la mortalité la plus élevée [61]. Dans une autre étude portant sur 2 109 blessés de guerre, 31 % ont présenté une rhabdomyolyse. Celle-ci était significativement associée à la mortalité en analyse univariée [62]. Dans une étude prospective sur 57 polytraumatisés (Injury Severity Score [ISS] > 15), admis en réanimation hors contexte de blessés de guerre, l'IRA a été observée dans 38 % des cas. La mortalité, statistiquement corrélée à l'insuffisance rénale, était de 19 % [63]. En secteur de soins intensifs, la mortalité après rhabdomyolyse passe de 22 à 59 % en présence d'une IRA [64,65].

Pronostic musculaire

Chez l'animal, la régénération musculaire semble assez rapide (14 jours chez le lapin) [66]. Aucune donnée concernant le pronostic fonctionnel musculaire à long terme n'est disponible chez l'homme.

Pronostic rénal

Les données disponibles concernent surtout le pronostic à la phase aiguë. Il est grevé par la survenue d'une hyperkaliémie menaçante (70/595 patients dans une série portant sur des victimes d'un séisme) [67].

Les données concernant le pronostic tardif sont imprécises. Dans un travail monocentrique réalisé sur 28 patients inclus sur une durée de 14 ans, la survie était de 80 %, et

la récupération de la fonction rénale prérhabdomyolyse était observée chez tous les patients, sans que la durée de suivi ne soit précisée [65]. Les cohortes de victimes de tremblements de terre sont nombreuses, mais n'apportent pas d'autre information sur l'évolution que le statut vis-à-vis de la dialyse (sevré/non sevré) [68,69]. Il est dit que « tous les survivants ont retrouvé une fonction rénale [70] », celle-ci n'étant pas précisée. Classiquement, après résolution de la lyse musculaire, la fonction rénale récupère. Cependant, en l'absence d'évaluation clinique à distance, il paraît difficile d'écarter la possibilité qu'une maladie rénale chronique puisse survenir de manière retardée ou silencieuse après un épisode de rhabdomyolyse. La cinétique et la qualité de la récupération rénale sont inconnues. Même si la proportion des patients en insuffisance rénale terminale traitée (IRTT) secondaire à une affection musculaire est très faible (1 sur 1 581 patients incidents d'après le registre REIN [71]), d'authentiques IRTT ont été rapportées chez des patients porteurs de myopathie [72]. La biopsie rénale d'un patient de 42 ans, porteur d'un syndrome de McArdle (trouble de la glycogénolyse musculaire), réalisée un mois après un épisode d'IRA requérant la dialyse, fait ainsi état d'une néphropathie tubulo-interstitielle chronique et de lésions de fibrose [73]. La rhabdomyolyse pourrait donc générer des lésions irréversibles, dont l'expression clinique serait variable en fonction du capital néphronique et de la survenue éventuelle d'agressions surajoutées. Fait regrettable, les modèles expérimentaux de rhabdomyolyse n'ont jamais été utilisés au-delà de la période aiguë. Dans une étude portant sur les conséquences rénales de la rhabdomyolyse, nous avons très récemment montré la survenue d'une fibrose rénale nette sept mois après un épisode de rhabdomyolyse [28]. Dans le groupe d'animaux ayant reçu un agent pharmacologique déplaçant les macrophages, les lésions étaient significativement atténuées. Les aspects inflammatoires à la phase initiale semblent donc déterminants dans la survenue de lésions tardives. Dans ce modèle, on pouvait noter un fort contraste entre les lésions histologiques marquées (dépôts de collagène, reins atrophiques) et une fonction rénale globalement conservée. Cela suggère la possibilité de séquelles rénales infracliniques à distance d'un épisode de rhabdomyolyse, mais éventuellement associées à un surcroît du risques cardiovasculaires.

Conclusion

Malgré une reconnaissance ancienne de cette étiologie particulière d'IRA, la tubulopathie postrhabdomyolyse a finalement été peu étudiée en réanimation. Les raisons en étaient probablement :

- un faible poids en matière de santé publique ;

- une histoire naturelle paraissant limpide, impliquant uniquement la myoglobine en tant qu'agent néphrotoxique ;
- une évolution clinique peu problématique, se résumant au décès par hyperkaliémie dans des circonstances de catastrophe naturelle, ou à la récupération rénale apparemment totale dans des circonstances banales (e.g. iatrogènes, traumatisme mineur) si la réhydratation est débutée de manière précoce.

De nouvelles données expérimentales suggèrent cependant de nouveaux mécanismes, entre autres l'implication de l'immunité innée, ce qui pourrait déboucher dans quelques années sur de nouvelles propositions thérapeutiques. On peut par ailleurs regretter l'absence de suivi systématique de la fonction rénale des patients après un épisode de rhabdomyolyse. Classiquement, une évaluation à trois mois de l'épisode d'IRA du débit de filtration glomérulaire et du degré de protéinurie permet d'identifier les patients évoluant de l'IRA vers une authentique maladie rénale chronique. Une évaluation néphrologique systématique à distance doit être proposée à tout patient présentant une rhabdomyolyse se compliquant d'IRA, un des critères pronostiques majeurs.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Vanholder R, Sever MS, Erek E, Lameire N (2000) Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 11:1553–61
2. Bywaters EG, Beall D (1941) Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J* 1:427–32
3. Bywaters EG, Delory GE, Rimington C, Smiles J (1941) Myohaemoglobin in the urine of air raid casualties with crushing injury. *Biochem J* 35:1164–8
4. Ponraj D, Gopalakrishnakone P (1995) Morphological changes induced by a generalized myotoxin (myoglobinuria-inducing toxin) from the venom of *Pseudechis australis* (king brown snake) in skeletal muscle and kidney of mice. *Toxicon* 33:1453–67
5. Bedry R, Baudrimont I, Deffieux G, et al (2001) Wild-mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 345:798–802
6. Krajčová A, Waldauf P, Anděl M, Duška F (2015) Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care* 19:398
7. Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RD, et al (2015) Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis* 10:51
8. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS (2013) A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med* 173:1821–8
9. Melli G, Chaudhry V, Comblath DR (2005) Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 84:377–85
10. Holt SG, Moore KP (2001) Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 27:803–11
11. Bosch X, Poch E, Grau JM (2009) Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 361:62–72

12. Rodríguez E, Soler MJ, Rap O, Barrios C, Orfila MA, Pascual J (2013) Risk factors for acute kidney injury in severe rhabdomyolysis. *PLoS One* 8:82992
13. Wang J, Wang D, Li Y, et al (2013) Rhabdomyolysis-induced acute kidney injury under hypoxia and deprivation of food and water. *Kidney Blood Press Res* 37:414–21
14. Chedru MF, Baethke R, Oken DE (1972) Renal cortical blood flow and glomerular filtration in myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1:232–9
15. Wrogemann K, Pena SD (1976) Mitochondrial calcium overload: a general mechanism for cell-necrosis in muscle diseases. *Lancet* 1:672–4
16. Latham W (1960) The binding of myoglobin by plasma protein. *J Exp Med* 111:65–75
17. Ordway GA, Garry DJ (2004) Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *J Exp Biol* 207:3441–6
18. Zager RA, Burkhardt K (1997) Myoglobin toxicity in proximal human kidney cells: roles of Fe, Ca²⁺, H₂O₂, and terminal mitochondrial electron transport. *Kidney Int* 51:728–38
19. Zager RA, Burkhardt KM, Conrad DS, Gmur DJ (1995) Iron, heme oxygenase, and glutathione: effects on myohemoglobinuric proximal tubular injury. *Kidney Int* 48:1624–34
20. Reeder BJ, Wilson MT (2005) Hemoglobin and myoglobin associated oxidative stress: from molecular mechanisms to disease States. *Curr Med Chem* 12:2741–51
21. Karam H, Bruneval P, Clozel JP, Löffler BM, Bariéty J, Clozel M (1995) Role of endothelin in acute renal failure due to rhabdomyolysis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 274:481–6
22. Benabe JE, Klahr S, Hoffman MK, Morrison AR (1980) Production of thromboxane A₂ by the kidney in glycerol-induced acute renal failure in the rabbit. *Prostaglandins* 19:333–47
23. Hao K, Hanawa H, Ding L, et al (2011) Free heme is a danger signal inducing expression of proinflammatory proteins in cultured cells derived from normal rat hearts. *Mol Immunol* 48:1191–202
24. Agarwal A, Nick HS (2000) Renal response to tissue injury: lessons from heme oxygenase-1 geneablation and expression. *J Am Soc Nephrol* 11:965–73
25. Nath KA, Balla G, Vercellotti GM, et al (1992) Induction of heme oxygenase is a rapid, protective response in rhabdomyolysis in the rat. *J Clin Invest* 90:267–70
26. Nath KA, Haggard JJ, Croatt AJ, Grande JP, Poss KD, Alam J (2000) The indispensability of heme oxygenase-1 in protecting against acute heme protein-induced toxicity in vivo. *Am J Pathol* 156:1527–35
27. Zarjou A, Bolisetty S, Joseph R, et al (2013) Proximal tubule H-ferritin mediates iron trafficking in acute kidney injury. *J Clin Invest* 123:4423–34
28. Belliere J, Casemayou A, Ducasse L, et al (2014) Specific macrophage subtypes influence the progression of rhabdomyolysis-induced kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 26:1363–77
29. Rubio-Navarro A, Carril M, Padro D, et al (2016) CD163-macrophages are involved in rhabdomyolysis-induced kidney injury and may be detected by MRI with targeted gold-coated iron oxide nanoparticles. *Theranostics* 6:896–914
30. Mousavi SR, Vahabzadeh M, Mahdizadeh A, et al (2015) Rhabdomyolysis in 114 patients with acute poisonings. *J Res Med Sci* 20:239–43
31. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR (2005) Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 84:377–85
32. Llach F, Felsenfeld AJ, Haussler MR (1981) The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure. Interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *N Engl J Med* 305:117–23
33. Sever MS, Vanholder R (2013) Management of crush victims in mass disasters: highlights from recently published recommendations. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:328–35
34. Zeng X, Zhang L, Wu T, Fu P (2014) Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD008566
35. Premru V, Kovac J, Buturovic-Ponikvar J, Ponikvar R (2013) Some kinetic considerations in high cut-off hemodiafiltration for acute myoglobinuric renal failure. *Ther Apher Dial* 17:396–401
36. Heyne N, Guthoff M, Krieger J, Haap M, Häring HU (2013) High cut-off renal replacement therapy for removal of myoglobin in severe rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case series. *Nephron Clin Pract* 121:159–64
37. Premru V, Kovac J, Buturovic-Ponikvar J, Ponikvar R (2011) High cut-off membrane hemodiafiltration in myoglobinuric acute renal failure: a case series. *Ther Apher Dial* 15:287–91
38. Levin PD, Levin V, Weissman C, Sprung CL, Rund D (2015) Therapeutic plasma exchange as treatment for propofol infusion syndrome. *J Clin Apher* 30:311–3
39. Swaroop R, Zabaneh R, Parimoo N (2009) Plasmapheresis in a patient with rhabdomyolysis: a case report. *Cases J* 2:8138
40. Abul-Ezz SR, Walker PD, Shah SV (1991) Role of glutathione in an animal model of myoglobinuric acute renal failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:9833–7
41. Fernández-Fúnez A, Polo FJ, Broseta L, Valer J, Zafrilla L (2002) Effects of N-acetylcysteine on myoglobinuric-acute renal failure in rats. *Ren Fail* 24:725–33
42. Kim JH, Lee SS, Jung MH, et al (2010) N-acetylcysteine attenuates glycerol-induced acute kidney injury by regulating MAPKs and Bcl-2 family proteins. *Nephrol Dial Transplant* 25:1435–43
43. Kim YS, Jung MH, Choi MY, et al (2009) Glutamine attenuates tubular cell apoptosis in acute kidney injury via inhibition of the c-Jun N-terminal kinase phosphorylation of 14-3-3. *Crit Care Med* 37:2033–44
44. Ustundag S, Sen S, Yalcin O, Ciftci S, Demirkan B, Ture M (2009) L-Carnitine ameliorates glycerol-induced myoglobinuric acute renal failure in rats. *Ren Fail* 31:124–33
45. Liu Y, Fu X, Gou L, et al (2013) L-citrulline protects against glycerol-induced acute renal failure in rats. *Ren Fail* 35:367–73
46. Singh D, Chander V, Chopra K (2003) Carvedilol, an antihypertensive drug with antioxidant properties, protects against glycerol-induced acute renal failure. *Am J Nephrol* 23:415–21
47. Chander V, Chopra K (2006) Protective effect of resveratrol, a polyphenolic phytoalexin on glycerol-induced acute renal failure in rat kidney. *Ren Fail* 28:161–9
48. Subeq YM, Wu WT, Lee CJ, Lee RP, Yang FL, Hsu BG (2009) Pentobarbital reduces rhabdomyolysis-induced acute renal failure in conscious rats. *J Trauma* 67:132–8
49. Wang YD, Zhang L, Cai GY, et al (2011) Fasudil ameliorates rhabdomyolysis-induced acute kidney injury via inhibition of apoptosis. *Ren Fail* 33:811–8
50. Gu H, Yang M, Zhao X, Zhao B, Sun X, Gao X (2014) Pretreatment with hydrogen-rich saline reduces the damage caused by glycerol-induced rhabdomyolysis and acute kidney injury in rats. *J Surg Res* 188:243–9
51. Korrapati MC, Shaner BE, Schnellmann RG (2012) Recovery from glycerol-induced acute kidney injury is accelerated by suramin. *J Pharmacol Exp Ther* 341:126–36
52. Boutaud O, Moore KP, Reeder BJ, et al (2010) Acetaminophen inhibits hemoprotein-catalyzed lipid peroxidation and attenuates rhabdomyolysis-induced renal failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:2699–704
53. Shanu A, Groebler L, Kim HB, et al (2013) Selenium inhibits renal oxidation and inflammation but not acute kidney injury in an animal model of rhabdomyolysis. *Antioxid Redox Signal* 18:756–69

54. Yang FL, Subeq YM, Chiu YH, Lee RP, Lee CJ, Hsu BG (2012) Recombinant human erythropoietin reduces rhabdomyolysis-induced acute renal failure in rats. *Injury* 43:367–73
55. Homsí E, Janino P, de Faria JB (2006) Role of caspases on cell death, inflammation, and cell cycle in glycerol-induced acute renal failure. *Kidney Int* 69:1385–92
56. Tang WX, Wu WH, Qiu HY, Bo H, Huang SM (2013) Amelioration of rhabdomyolysis-induced renal mitochondrial injury and apoptosis through suppression of Drp-1 translocation. *J Nephrol* 26:1073–82
57. Tsurkan MV, Hauser PV, Zieris A, et al (2013) Growth factor delivery from hydrogel particle aggregates to promote tubular regeneration after acute kidney injury. *J Control Release* 167:248–55
58. Herrera MB, Bussolati B, Bruno S, Fonsato V, Romanazzi GM, Camussi G (2004) Mesenchymal stem cells contribute to the renal repair of acute tubular epithelial injury. *Int J Mol Med* 14:1035–41
59. Herrera MB, Bussolati B, Bruno S, et al (2007) Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of CD44 following acute tubular injury. *Kidney Int* 72:430–41
60. Hauser PV, De Fazio R, Bruno S, et al (2010) Stem cells derived from human amniotic fluid contribute to acute kidney injury recovery. *Am J Pathol* 177:2011–21
61. Baeza-Trinidad R, Brea-Hernando A, Morera-Rodríguez S, et al (2015) Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Intern Med J* 45:1173–8
62. Stewart IJ, Faulk TI, Sosnov JA, et al (2015) Rhabdomyolysis among critically ill combat casualties: associations with acute kidney injury and mortality. *J Trauma Acute Care Surg* 80:492–8
63. Sousa A, Paiva JA, Fonseca S, et al (2013) Rhabdomyolysis: risk factors and incidence in polytrauma patients in the absence of major disasters. *Eur J Trauma Emerg Surg* 39:131–7
64. de Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, van Engelen BG, Drenth JP (2003) Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive Care Med* 29:1121–5
65. Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH (1995) The clinical and biochemical features of acute renal failure due to rhabdomyolysis. *Ren Fail* 17:467–74
66. Zhang LY, Ding JT, Wang Y, Zhang WG, Deng XJ, Chen JH (2010) MRI quantitative study and pathologic analysis of crush injury in rabbit hind limb muscles. *J Surg Res* 167:357–63
67. Sever MS, Ereğ E, Vanholder R, et al (2003) Serum potassium in the crush syndrome victims of the Marmara disaster. *Clin Nephrol* 59:326–33
68. Sever MS, Ereğ E, Vanholder R, et al (2002) Treatment modalities and outcome of the renal victims of the Marmara earthquake. *Nephron* 92:64–71
69. Zhang L, Fu P, Wang L, et al (2012) The clinical features and outcome of crush patients with acute kidney injury after the Wenchuan earthquake: differences between elderly and younger adults. *Injury* 43:1470–5
70. Vanholder R, Gibney N, Luyckx VA, Sever MS (2010) Renal disaster relief task force in Haiti earthquake. *Lancet* 375:1162–3
71. Agence de la biomédecine (2012) Rapport annuel Réseau épidémiologique et information en néphrologie (REIN)
72. Sathyan S, Baskharoun R, Perlman AS (2013) Prevention of recurrent episodes of rhabdomyolysis with tacrolimus in a transplant recipient with myopathy. *Am J Ther* 5:171–4
73. McCarron DA, Royer KA, Houghton DC, Bennett WM (1980) Chronic tubulointerstitial nephritis caused by recurrent myoglobinuria. *Arch Intern Med* 140:1106–7