

CRUSH SYNDROME ET RHABDOMYOLYSE

Bernard Vigué

Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 LE KREMLIN BICETRE Cedex

INTRODUCTION

Le terme de rhabdomyolyse définit un syndrome clinique et biologique dû à la lyse des fibres musculaires striées squelettiques dont le contenu est libéré dans la circulation générale. Toute situation à l'origine d'un déséquilibre entre apports et besoins métaboliques conduira à une rhabdomyolyse. Il existe de nombreuses circonstances capables d'induire un tel déséquilibre : un écrasement ou compression musculaire, une interruption vasculaire prolongée, un effort important, l'ingestion de drogues ou médicaments, une infection virale ou bactérienne, des désordres métaboliques ou encore une myopathie.

Une rhabdomyolyse massive met en jeu le pronostic vital par l'apparition d'une hyperkaliémie brutale puis d'une insuffisance rénale aiguë (provoquée par l'hypovolémie et la précipitation de la myoglobine dans les tubules), d'une coagulation intra-vasculaire aiguë disséminée (CIVD) et de nombreuses autres complications [3, 10, 38].

1. PHYSIOPATHOLOGIE

Tout processus qui perturbe la production ou l'utilisation de l'ATP par le muscle strié squelettique ou qui impose une demande en énergie excédant les possibilités de production d'ATP peut provoquer une rhabdomyolyse. Dès la diminution des concentrations en ATP, les réactions consommatrices d'énergie et donc en premier lieu les mécanismes d'homéostasie cellulaire commencent à faiblir. De ce fait, la pompe Na-K ATPase-dépendante ne peut plus expulser le sodium du cytoplasme, entraînant l'accumulation de sodium et d'eau dans le myocyte, aboutissant à un œdème intracellulaire. La faillite des pompes ATPase-dépendantes entraîne une augmentation importante du calcium ionisé

(Ca⁺⁺) dans le cytosol et dans la mitochondrie [27]. Cette augmentation intra-cytosolique du Ca⁺⁺ est à l'origine d'un défaut de relaxation se traduisant cliniquement par des contractures ou des crampes. Il y a atteinte de l'intégrité cellulaire notamment par le biais des activations des protéases, mais aussi de la production non contrôlée de radicaux libres [21, 32]. Les troubles de perméabilité membranaire entraînent l'entrée massive de sel et d'eau dans la cellule aggravant l'étirement des cellules [9]. Les muscles étant insérés dans des aponévroses peu extensibles, le développement de l'œdème s'accompagne d'une augmentation marquée de la pression interstitielle locale, comprimant les vaisseaux nourriciers et les nerfs. De plus, l'extravasation peut être suffisamment importante pour provoquer une hypovolémie. Quelle que soit l'étiologie, les troubles observés sont alors similaires. La production de radicaux libres et l'acidose locale aggravent les lésions membranaires qui, lorsqu'elles deviennent importantes, font que le contenu cellulaire se déverse dans le milieu extracellulaire. Ce mécanisme est favorisé par le phénomène de reperfusion.

Le rétablissement d'un débit sanguin après une période d'ischémie aggrave les lésions tissulaires. Cette observation établie pour de nombreux organes (cœur, intestin, poumon) s'applique également au phénomène de rhabdomyolyse et particulièrement au «crush-syndrome» [27]. La reperfusion, nécessaire à la restauration de l'activité métabolique, ne provoque pas seulement le passage du contenu cellulaire dans la circulation sanguine ; elle est susceptible aussi d'augmenter l'étendue de la zone nécrotique [27]. L'arrivée massive d'oxygène au niveau du muscle strié ischémique induit une production accrue de radicaux libres et donc une augmentation de leurs effets toxiques [17, 22]. La production massive de radicaux libres provoque la fixation des polynucléaires neutrophiles aux cellules endothéliales [17], les monocytes et les macrophages tissulaires secrètent des cytokines aggravant la réaction inflammatoire locale. Tous ces facteurs aboutissent à un dysfonctionnement des cellules endothéliales, à une augmentation de la perméabilité aggravant les œdèmes et à des perturbations de la microcirculation. La réponse inflammatoire peut s'étendre à l'ensemble de l'organisme avec passage dans la circulation générale des cytokines. L'ensemble de ces phénomènes, y compris les nécroses cellulaires, décrits dans toutes les situations d'ischémie-reperfusion, ont été reproduites de façon atténuée au cours d'efforts musculaires réalisés chez des volontaires sains [8]. Ceci prouve que les nécroses musculaires à l'origine d'une rhabdomyolyse ne sont pas irréversibles. Une récupération complète des myocytes est possible si l'atteinte ischémique n'est ni trop sévère ni trop longue.

L'hypovolémie, l'extravasation des contenus cellulaires (potassium, phosphore, myoglobine, créatine phosphokinase (CPK) dans la circulation sanguine, la production de radicaux libres et de cytokines, la CIVD qui résulte des troubles locaux, concourent à «exporter» l'atteinte initiale vers d'autres organes. De ce fait, des atteintes cardiaques, hépatiques, pulmonaires (SDRA) ont été décrites [38]. Tous ces phénomènes peuvent donc favoriser l'apparition d'un syndrome de défaillance multiviscérale. L'atteinte organique la plus fréquente, liée à l'adjonction d'un effet toxique direct de la myoglobine, est l'apparition d'une insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale décrite au cours des rhabdomyolyses est une nécrose tubulaire aiguë. L'origine de toutes les nécroses tubulaires est l'existence d'une hypoperfusion physiologique de la médullaire rénale, ce qui la rend extrêmement sensible à l'ischémie [5, 15]. En effet, alors que le débit sanguin rénal est important au niveau cortical pour favoriser la filtration glomérulaire, il est, au contraire, limité au niveau de la médullaire pour préserver le gradient osmotique et permettre la concentration des urines. Ceci entraîne, dans des conditions normales, une pression tissulaire partielle en oxygène dans la zone médullaire de 10 à 20 mmHg, contrastant avec les 50 mmHg de la zone corti-

cale. La médullaire est donc une zone à risque d'ischémie. Ce risque est évidemment très aggravé par l'hypovolémie qui provoque rapidement une vasoconstriction rénale puisque la circulation rénale est peu protégée. On comprend donc bien pourquoi, même si la myoglobine exerce une toxicité rénale directe, une étude animale démontre qu'en l'absence d'hypovolémie, il n'y a pas d'apparition de nécrose tubulaire ni d'insuffisance rénale aiguë [40].

Les mécanismes directs toxiques de la myoglobine qui aggravent l'ischémie tubulaire sont au nombre de trois [15, 41] et sont comparables aux effets rénaux de l'hémoglobine libre après hémolyse. Le premier mécanisme est une aggravation de la vasoconstriction engendrée par l'hypovolémie (la structure héminique incluse dans la myoglobine est vasoconstrictrice). Le deuxième mécanisme est la précipitation intratubulaire de la myoglobine et de l'acide urique. Ce phénomène est sous la dépendance de l'acidité des urines, acidité corrélée à l'importance de l'hypovolémie. Enfin le fer de la myoglobine catalyse des réactions productrices de radicaux libres, réactions initiées par l'ischémie et responsables d'un effet toxique direct sur les cellules tubulaires.

2. MECANISMES ET ETIOLOGIES DES RHABDOMYOLYSES

2.1. APPORTS INSUFFISANTS EN OXYGÈNE ET NUTRIMENTS

En situation d'ischémie, les systèmes de réserves du muscle (myoglobine pour le stockage de l'oxygène et créatine/phosphocréatine pour le stockage de l'énergie) ne produisent d'ATP que très peu de temps même si le muscle est au repos. La glycolyse, productrice de lactate, ne prend le relais que pour un temps très court de 30 à 40 secondes supplémentaires [10].

La majorité des cas de rhabdomyolyse, accompagnée d'une dépression toxique ou médicamenteuse du système nerveux central, est liée à une augmentation de la pression intramusculaire empêchant la perfusion de s'effectuer et conduisant à une ischémie. La pression normale au repos des compartiments musculaires est de 0 à 8 mmHg. Des pressions locales augmentées de 30 à 50 mmHg de façon prolongée, sont suffisantes pour provoquer une ischémie musculaire. Les compartiments musculaires, engainés dans des aponévroses peu extensibles, augmentent rapidement leurs pressions internes. Owen et coll. [28] ont mesuré les pressions des compartiments musculaires des avant-bras et des jambes de volontaires sains installés dans des positions typiques de patients victimes d'overdose médicamenteuse. La pression dans les membres, coincés entre une surface dure et le propre poids (torse, tête) des volontaires augmente jusqu'à 240 mmHg. Une telle pression aide à comprendre la fréquence des rhabdomyolyses chez les patients intoxiqués avec dépression du système nerveux central et immobilisation prolongée. De nombreux exemples ont été décrits dans la littérature [10] lors d'intoxications (alcool, benzodiazépines, morphiniques, barbituriques, antidépresseurs, antihistaminiques, oxyde de carbone (CO)) ainsi qu'au cours d'anesthésies générales. De plus, face à ces compressions locales prolongées, toute situation d'hypotension et/ou d'hypoxémie contribue, plus qu'un effet toxique propre, à aggraver l'ischémie des muscles squelettiques. La plupart des produits mis en cause sont générateurs d'hypotension. Il est à noter qu'un même produit peut avoir plusieurs types d'action toxiques différents. Par exemple, l'intoxication au CO associe coma, hypoxémie, baisse des réserves en O₂ liée une forte affinité du CO pour la myoglobine et enfin, action directe sur la chaîne respiratoire de la cellule musculaire.

Une ischémie isolée, en amont des compartiments musculaires, peut aussi provoquer une rhabdomyolyse. Certaines positions au cours de l'anesthésie générale (genu-pectorale,

gynécologique [26]) induisent une ischémie artérielle, veineuse et nerveuse. Ce problème se rencontre également en chirurgie vasculaire et orthopédique (garrot).

Fréquemment d'actualité après chaque catastrophe naturelle (Japon, 1995 ; Turquie, 1999 ; Nord-Est de l'Inde, 2001), ou conflit (Irak, 1991), le «crush syndrome», décrit en 1941 par Bywaters et Beall [7] à la suite des bombardements de Londres, se retrouve après tout accident provoquant ensevelissements ou écrasements. Il s'agit d'une situation d'ischémie avec écrasement des masses musculaires entraînant de très fortes pressions intra-compartimentales puis d'une reperfusion au dégageant des victimes. La sévérité du syndrome dépend de la masse totale de muscles atteints [28]. Des plaies, des fractures osseuses, des sections artérielles et nerveuses sont souvent associées. La rhabdomyolyse peut être très brutale, entraînant une hyperkaliémie massive et précoce difficilement contrôlable. L'hypovolémie et le choc sont le plus souvent d'apparition rapide. L'insuffisance rénale, en cas de prise en charge médicale partielle, est constante. Dans les situations de désastres (bombardements, tremblements de terre), la rhabdomyolyse devient un syndrome «épidémique» et le grand nombre de patients nécessitant une dialyse (n=462 à Marmara en Turquie en 1999) conduit à de lourds problèmes logistiques [34].

2.2. UTILISATION EXCESSIVE DE L'ÉNERGIE

La rhabdomyolyse résulte d'une demande excessive d'énergie dépassant les possibilités d'apport en oxygène. Du guerrier grec courant annoncer la victoire de Marathon à Athènes aux entraînements intensifs des combattants actuels, ce syndrome est très connu des sportifs et des militaires. Des rhabdomyolyses sont aussi possibles dans les états aigus d'agitation ou de délire avec ou sans prise de toxiques (LSD, amphétamines, ecstasy). En d'autres termes, toute contraction musculaire répétée, volontaire ou involontaire, peut induire une rhabdomyolyse. Elle peut être liée à une pathologie (tétanos, crises convulsives, tremblements du sevrage alcoolique) ou être d'origine toxique (intoxication à la strychnine, théophylline, lithium) [10]. Décrite chez l'enfant [33], la rigidité musculaire qui accompagne des doses thérapeutiques de succinylcholine peut produire une myoglobulinémie en l'absence d'hyperthermie maligne.

L'hyperthermie isolée augmente les demandes en énergie du muscle et contribue à sa destruction. Le «coup de chaleur» en est un exemple. L'exercice prolongé, les tremblements, une hypertonie musculaire importante (syndrome malin des neuroleptiques [14]) sont aussi générateurs d'hyperthermie aggravant ainsi les dommages musculaires.

L'hyperthermie maligne est un syndrome d'hypercatabolisme cellulaire intense et brutal provoqué par l'administration de certains agents anesthésiques (halogénés et succinylcholine). Une augmentation considérable du taux de calcium libre intracellulaire déclenche l'ensemble des réactions métaboliques entraînant contracture, hyperthermie et conduisant à la rhabdomyolyse. D'origine génétique, l'anomalie susceptible de provoquer cette sensibilité particulière semble porter sur les protéines responsables de la libération des stocks de Ca^{++} [11]. Une grande susceptibilité à l'hyperthermie maligne chez les patients victimes d'hyperthermie d'effort a été démontrée et impose un bilan pré-anesthésique complet [37].

En dehors de toute hyperthermie maligne, la succinylcholine comme les halogénés, même utilisés isolément, sont susceptibles de provoquer troubles du rythme et arrêts cardiaques par l'hyperkaliémie d'une rhabdomyolyse [13]. Ces accidents sont, loin devant les problèmes d'allergie, la principale cause d'arrêt cardiaque liée à l'utilisation de la succinylcholine. De plus, ces rhabdomyolyses provoquées par la succinylcholine ne sont pas toutes forcément liées à des situations pathologiques de dénervation provoquant une «up-régulation» des récepteurs à l'acétylcholine [13].

Toute infection grave ou choc septique peut s'apparenter à un effort physique important et soutenu, susceptible de provoquer des nécroses musculaires. En fait, tout état inflammatoire sévère, incluant polytraumatisme et/ou choc hémorragique décompensé, provoque des troubles de la perméabilité capillaire, une diminution importante du flux sanguin microvasculaire [36] et un œdème des myocytes [4]. Les conditions ischémiques sont ainsi réunies pour aggraver et même provoquer une rhabdomyolyse. S'il existe des conséquences des perturbations systémiques sur les lésions musculaires, les conséquences des lésions musculaires sur l'hémodynamique périphérique existe aussi puisqu'un traumatisme musculaire peut diminuer de façon notable (30% versus 40%) la perte sanguine nécessaire à provoquer un choc irréversible [31].

Des rhabdomyolyses peuvent s'observer au cours de brûlures, notamment d'origine électrique : l'hyperthermie, la tétanisation musculaire et les lésions vasculaires sont responsables de destructions parfois étendues [30].

2.3. POISONS MÉTABOLIQUES [10]

Tout médicament ou toxique capable d'interagir au niveau cellulaire avec les systèmes nécessaires à la production d'ATP peut provoquer une destruction du muscle squelettique. Il s'agit d'inhibiteurs de la chaîne respiratoire comme le CO ou le cyanure, d'inhibiteurs du cycle de Krebs et de certains métaux (mercure, fer, cuivre).

2.4. DÉPLÉTION POTASSIQUE

Des rhabdomyolyses graves, non traumatiques, ont été associées à des déplétions potassiques d'origine médicamenteuse [25]. Les diurétiques de l'anse, les abus de laxatifs, les minéralocorticoïdes ou l'acidose tubulaire induite par l'amphotéricine B ont été incriminés dans l'apparition de nécroses musculaires. Deux mécanismes sont évoqués. La déplétion potassique intracellulaire peut être une gêne à la régénération de la phosphocréatine et à la glycogénolyse, perturbant l'utilisation de l'énergie dans le muscle, et la baisse du K^+ interstitiel provoque une dysrégulation du flux sanguin incapable de s'adapter à une demande accrue du muscle [16].

2.5. TOXICITÉ MUSCULAIRE DIRECTE

De nombreux agents entraînent une rhabdomyolyse à des doses thérapeutiques ou toxiques. L'alcool n'est pas seulement responsable de comas et a des effets directs toxiques sur le muscle. De nombreux patients alcooliques ont des taux de CPK élevés et des myolyses importantes ont été découvertes à l'autopsie de patients intoxiqués chroniques [10]. Le mécanisme de cette rhabdomyolyse n'est pas entièrement élucidé. L'inhibition du recaptage du calcium dans le réticulum sarcoplasmique et l'inhibition de la pompe Na-K ATPase ont été évoquées [10].

Les quinidiniques et antipaludéens ont été associés à des myopathies sans que le mécanisme soit réellement connu. Le clofibrate peut induire des rhabdomyolyses à des doses thérapeutiques en présence d'une insuffisance rénale. Les inhibiteurs de l'acyl CoA réductase, bloquant la synthèse du cholestérol, sont aussi responsables de nécroses musculaires.

Les corticoïdes ont un effet directement toxique sur le muscle squelettique. Myopathies et rhabdomyolyses sont décrites, en réanimation, après corticothérapie dans différentes situations. De plus, les corticoïdes majorent l'inhibition des récepteurs à l'acétylcholine provoqués par la dénervation (curares non dépolarisant, paraplégie) [18]. Ils sont aussi susceptibles d'induire une myopathie par nécrose musculaire [13].

3. SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

3.1. SIGNES CLINIQUES

La présentation clinique des patients souffrant de rhabdomyolyse est extrêmement variable. Fatigue, douleur musculaire et urines foncées sont rarement retrouvées d'emblée. Des signes cutanés (rashes, éruption maculo-palpéuses et phlyctène) sont possibles. L'examen physique peut retrouver un œdème musculaire avec muscles tendus et douloureux à la palpation. Mais en général, du fait d'un coma ou de la prédominance d'autres symptômes (intoxication, agitation, convulsions, troubles ioniques, traumatisme, etc...), la rhabdomyolyse passe inaperçue. C'est donc, dans bien des cas, une recherche systématique basée sur contexte clinique qui fera le diagnostic.

Le «crush syndrome» représente la forme de rhabdomyolyse la plus explosive. En quelques heures, le tableau clinique évolue vers l'apparition d'un œdème croissant des masses musculaires avec signes d'ischémie et paralysies sensitivomotrices. L'hypovolémie puis le choc sont constants. Il est associé à des troubles neuropsychiques et à une hyperventilation traduisant l'acidose métabolique. Des élévations majeures de la kaliémie (inconstantes [3]) apparaissent, provoquant modifications de l'ECG et troubles du rythme cardiaque. Cependant, comme pour les formes non traumatiques, ces phénomènes peuvent apparaître plusieurs jours après la lésion initiale déterminant alors un rebond des CPK et des signes cliniques (œdème local, hyperpression des loges musculaires, hypovolémie) qui seront donc évalués régulièrement [10].

3.2. MYOGLOBINE

Une coloration rouge des urines est un important signe d'appel. Il est nécessaire pour cela que la myoglobinurie soit assez importante (1 000 mg/l) correspondant à une masse musculaire nécrosée d'environ 200 g. Si le pH urinaire est alcalin, la myoglobine colore les urines en rouge-rose. Cependant, le pH urinaire est, le plus souvent, acide puisqu'une rhabdomyolyse s'accompagne, en général, d'une acidose métabolique et d'une hypovolémie. La myoglobine est alors dissociée en globine et ferrihémate, ce qui colore les urines en rouge-brun.

Avant toute coloration décelable, la myoglobine peut être détectée dans les urines par les bandelettes à l'orthotoluidine, utilisées habituellement pour la recherche d'hématurie. En dehors de toute hémolyse et hématurie, ces bandelettes sont positives pour des concentrations de myoglobine de 5 à 10 mg/l. Cependant un test négatif n'élimine pas une rhabdomyolyse. La myoglobine, se liant à une protéine transporteuse, n'est filtrée qu'à partir de 230 mg/l et, de plus, il existe un seuil rénal de réabsorption à 15 mg/l. De plus, les pics de myoglobinémie et de myoglobinurie sont, le plus souvent, d'apparition rapide, maximaux au premier jour [29]. Il est donc utile de rechercher par l'interrogatoire un changement transitoire de la couleur des urines [30].

Le risque de précipitation tubulaire de la myoglobine dépend de la concentration de myoglobine dans les tubules et du pH urinaire [15, 41]. Une bandelette négative sous-entend un risque faible d'insuffisance rénale, et ce d'autant que le pH urinaire est alcalin (>6). Ces bandelettes sont donc une aide précieuse à la démarche thérapeutique. Il existe bien sûr de nombreuses situations où l'hémoglobulinurie interfère avec l'analyse de la myoglobinurie sur la bandelette. Il ne faut cependant pas oublier que les conséquences physiopathologiques sur le tubule sont identiques et impose le même traitement. Les résultats de la bandelette urinaire, avec l'estimation de la myoglobinurie et l'évaluation du pH urinaire, permettent d'orienter le traitement et d'organiser une surveillance du risque rénal.

3.3. ENZYMES MUSCULAIRES

L'élévation des CPK est le témoin le plus sensible de la nécrose musculaire. Sa cinétique est différente de la myoglobine puisque le pic de concentration n'apparaît qu'au troisième jour après une atteinte traumatique aiguë [29]. On peut parler de rhabdomyolyse pour une augmentation supérieure à 1 000 UI/l. La rhabdomyolyse est aiguë mais encore modérée si les CPK ne dépassent pas 7 000 UI/l, elle est sévère quand les CPK sont supérieurs à 16 000 UI/l avec des risques importants d'insuffisance rénale [38]. Le chiffre peut atteindre les centaines de mille UI/l. Il s'agit d'une élévation des isoenzymes CK-MM, mais les CK-MB peuvent augmenter jusqu'à des taux significatifs sans pour autant signer une atteinte cardiaque [10].

3.4. AUTRES TROUBLES IONIQUES ET MÉTABOLIQUES

La présence de concentrations sanguines normales d'urée et de créatinine ne doit pas rassurer puisque l'hyperkaliémie, l'hyperuricémie, l'hypocalcémie, l'hyperphosphorémie et l'acidose métabolique dépendent essentiellement du relargage cellulaire et du degré d'hypovolémie. Le contenu en potassium d'une cellule musculaire est d'environ 110 mmol/kg. La libération du potassium des cellules endommagées et la baisse de débit de filtration rénale chez un patient hypovolémique provoquent l'apparition d'une hyperkaliémie. Celle-ci est rapide et souvent déjà présente à l'arrivée du patient à l'hôpital [10].

Une hypocalcémie est décrite par la plupart des auteurs [3, 10, 29]. L'hyperphosphorémie peut aggraver l'hypocalcémie, mais n'est pas obligatoire. Corriger cette hypocalcémie tend à augmenter l'entrée dans les cellules de calcium provoquant des dépôts calciques sans rétablir une concentration sanguine normale [3, 29].

L'acidose métabolique provoque une hyperventilation susceptible d'entraîner une détresse respiratoire. Son contrôle est impératif puisqu'elle aggrave l'hyperkaliémie et provoque une acidurie responsable de précipitations intratubulaires. Elle est provoquée par le relargage d'acides organiques et lactique des cellules ischémiques. Mais l'insuffisance rénale et surtout le choc peuvent contribuer à cette acidose. La ventilation assistée est donc fréquemment indispensable. De plus, en cas d'atteinte toxique, les muscles respiratoires peuvent eux-mêmes être touchés [10].

Une hypoalbuminémie peut apparaître au cours des premiers jours d'évolution du fait de l'altération de la perméabilité des membranes capillaires [30]. Elle apparaît, dans l'étude rétrospective de Ward [38] comme un des facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale.

Des signes cliniques et biologiques évidents de CIVD peuvent exister chez les patients présentant de gros dommages musculaires. La recherche de signes infra-cliniques sera systématique.

3.5. INSUFFISANCE RÉNALE

La fréquence de l'insuffisance rénale est d'environ 10 à 16 % [20, 38] après rhabdomyolyse, mais sa prédiction est difficile. La myoglobinémie mesurée à l'arrivée du patient à l'hôpital n'est pas prédictive. De plus, expérimentalement, l'injection de myoglobine sans hypovolémie induit des élévations importantes de la myoglobinurie sans insuffisance rénale [39, 40]. Dans une étude rétrospective [38], l'élévation du taux sérique des CPK, l'hyperkaliémie, l'hyperphosphorémie mais surtout l'importance de la déshydratation sont prédictives de l'insuffisance rénale. La concentration veineuse de bicarbonate à l'arrivée des patients à l'hôpital, reflet de l'importance du choc et des capacités restantes à tamponner l'acidité sanguine, est le facteur prédictif le plus intéressant. Le risque d'insuffisance rénale est majeur pour des concentrations veineuses de bicarbonate inférieures à 17 mmol/l à l'arrivée du patient à l'hôpital [23].

L'insuffisance rénale, le plus souvent anurique, peut être à diurèse conservée. Une fois installée, sa durée et sa morbidité sont identiques aux autres causes d'insuffisance rénale [10].

Une augmentation importante de la créatinine peut être notée au début de l'évolution de la rhabdomyolyse sans signer une insuffisance rénale. Le taux de créatinine dans le muscle est d'environ 5 fois le taux plasmatique. Une libération de créatinine préformée des cellules musculaires atteintes peut expliquer cette élévation sérique importante au tout début de la rhabdomyolyse. Cependant il n'y a pas de preuves d'une augmentation de production de la créatinine pendant la rhabdomyolyse [10]. Le taux de créatinine ne peut donc être un reflet de l'importance de l'atteinte musculaire.

4. TRAITEMENT

4.1. TRAITEMENT PRÉHOSPITALIER

Deux problèmes vitaux orientent le traitement préhospitalier : l'hypovolémie et l'hyperkaliémie.

L'hypovolémie et l'état de choc qui en résulte, aggrave le déséquilibre de perfusion et prend une part essentielle dans la physiopathologie de l'insuffisance rénale. En conséquence, dès la mise en place de voies périphériques de gros calibres et, si possible, avant la levée de l'ischémie, il est indiqué de démarrer une expansion volémique massive pour lutter contre l'hypotension, l'hypovolémie et les troubles de la perméabilité capillaire. Le choix entre cristalloïdes et colloïdes se fera en fonction de l'urgence. La nécessité de ne pas perfuser de potassium oriente vers le sérum salé isotonique. L'utilisation de solutés hyperosmolaires (sérum salé hypertonique), n'a jamais été évaluée. Elle pourrait être intéressante pendant le transport au vu de la rapidité d'effet sur la volémie. De plus, elle favoriserait l'apparition d'une diurèse osmotique conseillée par certaines équipes.

L'hyperkaliémie peut être brutale et antérieure à l'apparition des signes biologiques de l'insuffisance rénale. Elle s'accompagne d'hyperphosphorémie, d'hypocalcémie et d'acidose. La surveillance, pendant le transport, de l'électrocardiogramme est impérative. L'injection de chlorure de calcium est recommandée en présence de signes électriques d'hyperkaliémie. L'alcalinisation et la «diurèse forcée» débutées précocement ont l'intérêt de prévenir ou de traiter les augmentations de kaliémie.

Deux autres problèmes spécifiques sont à prendre en compte : la lutte contre les perturbations de la température centrale et le traitement anti-oxydant.

L'hypothermie est fréquemment retrouvée surtout en cas de coma toxique ou d'attente prolongée à l'extérieur. Elle peut aggraver les problèmes d'hypovolémie au moment du réchauffement. Le réchauffement du patient et des solutés transfusés se font selon les règles habituelles. La curarisation, rarement préconisée, permet au cours du réchauffement d'empêcher les frissons musculaires, facteurs évidents de déséquilibre entre apports et besoins en oxygène des muscles. L'hyperthermie est présente en cas de «coup de chaleur», d'hyperthermie d'effort ou d'hyperthermie médicamenteuse. La déperdition hydrique, l'hypercapnie et l'acidose en seront les principales conséquences à traiter. Les techniques de refroidissement seront appliquées. Le contrôle de l'hypercapnie passe par le contrôle de l'augmentation du métabolisme périphérique et donc de la température.

L'importance des déséquilibres de production des radicaux libres dans la physiopathologie des rhabdomyolyses est de plus en plus soulignée dans la littérature [32]. Idéalement, l'initiation d'un traitement anti-oxydant (vitamines E ou C, N-acétyl-cystéine) limitant la production de radicaux libres doit se faire avant la levée de la compression ou de l'ischémie pour être le plus efficace possible. Aucune étude humaine n'est venue confirmer

un effet bénéfique. De plus, la plupart des études expérimentales ne limitent les lésions nécrotiques d'ischémie-reperfusion que si les différents anti-oxydants sont injectés avant même l'ischémie [27] ce qui n'est concevable, en clinique humaine, qu'avant une intervention chirurgicale réglée. Si un traitement prouve son intérêt en traumatologie, il sera très probablement important de le démarrer très tôt, dès le transport préhospitalier.

Pour finir, la prise en charge extra-hospitalière ne dérogera pas des règles habituelles : contention des membres fracturés, pansements compressifs pour limiter l'hémorragie, pénicilline G pour prévenir l'apparition d'une gangrène gazeuse à partir de plaies souillées, antalgiques, et enfin, intubation, ventilation et sédation si nécessaire.

4.2. TRAITEMENT HOSPITALIER

4.2.1. TRAITEMENT GÉNÉRAL

La lutte contre l'hypovolémie est, à l'heure actuelle, l'objectif principal du traitement.

Lutter contre l'hypovolémie, c'est lutter contre un déséquilibre de perfusion tendant à aggraver les lésions ischémiques initiales et à «exporter» l'atteinte vers les autres organes. L'objectif de la thérapeutique est d'assurer un transport en oxygène vers les cellules satisfaisant. Dans ce but, l'expansion volémique est au premier plan, mais l'utilisation d'amines vasopressives peut être éventuellement nécessaire. Le contrôle soigneux d'une volémie efficace est aidé par la mise en place d'un cathéter de Swan-Ganz ou par des échographies cardiaques itératives.

Lutter contre l'hypovolémie, c'est aussi prévenir l'hypoxie de la médullaire rénale essentielle à l'apparition de l'insuffisance rénale [5]. Il s'agit à la fois de diminuer l'importante consommation d'énergie utilisée par le rein pour réabsorber le sodium mais aussi d'alcaliniser les urines en diminuant l'échange du sodium avec les ions H⁺ et K⁺. En pratique, le but recherché est d'obtenir un niveau d'hypervolémie pour entraîner une polyurie. Celle-ci permet de diluer la myoglobine présente dans les tubules et donc d'éviter la formation des «rouleaux» qui les obstruent. La pose d'une sonde vésicale est impérative. L'objectif de 2 à 3 ml/kg/h de diurèse sous surveillance minimale d'une pression veineuse centrale est le chiffre recommandé par la plupart des équipes [3, 20, 23].

Il existe un «prix à payer» à cette expansion volémique massive, c'est la séquestration liquidienne engendrée par les troubles de la perméabilité capillaire observés dans tous les états inflammatoires majeurs. La masse musculaire représente 40 % du poids du corps et un traumatisme sévère peut provoquer jusqu'à 12 litres de séquestration [3, 23]. Cette extravasation peut aggraver, par augmentation de l'eau pulmonaire, un syndrome de défaillance pulmonaire aiguë décrit comme une complication des états inflammatoires graves, des polytraumatismes et des rhabdomyolyses en particulier [38]. Ceci est une limite à l'expansion volémique recherchée et oblige à une attention particulière de la fonction pulmonaire. Il ne faut pas oublier que le pronostic d'une hypoxémie réfractaire est plus grave que celui d'une insuffisance rénale liée à la rhabdomyolyse chez un patient qui, même anurique, est susceptible de récupérer après trois semaines d'épuration extrarénale. Les avantages de l'hypervolémie doivent donc être constamment comparés à ces inconvénients, notamment par une attention particulière à la fonction pulmonaire.

On voit donc facilement à quel point la surveillance itérative et aisée par les bandelettes urinaires de la présence de la myoglobine et du pH dans les urines est utile à l'équilibration du traitement d'expansion volémique. Devant un pH alcalin (pH>6) et l'absence de myoglobinurie, la recherche de la polyurie sera freinée, la réapparition d'une acidurie devra faire renforcer le traitement.

Deux recommandations sont couramment indiquées dans la littérature [3, 12, 38] : l'alcalinisation sanguine et l'utilisation de produits hyperosmolaires de type mannitol, appelée diurèse osmotique et alcaline forcée.

L'alcalinisation sanguine a pour but l'alcalinisation des urines car le pH urinaire est le déterminant principal de la solubilité de la myoglobine et de l'hémoglobine [15, 41]. Il est important cependant de garder à l'esprit que le pH urinaire est déterminé autant par la volémie que par le pH sanguin. L'alcalinisation des urines empêche la dissociation et la précipitation de la myoglobine avec la protéine de Tamm-Horsfall dans les tubules. La surveillance du pH urinaire doit être pluriquotidienne et la recherche d'un pH urinaire supérieur à 6 est généralement admis comme l'objectif [3]. Si la simple expansion volémique suffit à cet objectif, l'alcalinisation sanguine est inutile. L'apparition d'une alcalose métabolique importante provoquant acidose cellulaire et hypercapnie doit être évitée et le pH sanguin ne doit pas dépasser 7,5. L'utilisation des diurétiques est possible. Les diurétiques de l'anse ont le désavantage théorique d'acidifier les urines, mais peuvent être employés en cas de fonction cardiaque altérée et/ou surcharge volémique. De plus, le furosémide en bloquant les échanges tubulaires représentent une épargne énergétique non négligeable, susceptible d'augmenter la PO₂ médullaire de 16 à 35 mmHg [5]. Il peut donc être employé si la volémie est soigneusement contrôlée. Si le pH sanguin devient supérieur à 7,5, il est plutôt licite d'utiliser un inhibiteur de l'anhydrase carbonique (acétazolamide). Le pic de myoglobine étant rapide et habituellement de durée brève, l'apport de bicarbonate est en général inutile au bout de 36 h.

Le mannitol a un effet anti-oxydant sur les ions hydroxyl, mais il est essentiellement préconisé pour instituer une diurèse osmotique provoquant une dilution tubulaire et donc une gêne à la précipitation de la myoglobine [40]. Etudiant les facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale aiguë au cours des rhabdomyolyses, Ward rapporte un effet significativement bénéfique de l'injection de produit de contraste iodé [38]. Cet effet pourrait provenir de l'effet diurétique ainsi provoquée chez des patients dont la volémie était par ailleurs bien contrôlée. Ceci veut dire que l'utilisation de produits hyperosmolaires ne se conçoit que dans le cadre d'une volémie élevée car sinon, ce traitement est, en lui-même, susceptible d'aggraver l'hypovolémie, la PO₂ médullaire et donc l'insuffisance rénale (tubulopathie osmotique) [5]. Il n'existe aucune étude clinique prouvant que l'utilisation du mannitol présente un avantage certain sur les solutés d'expansion volémique.

Plusieurs types de solutés d'expansion volémique ont été proposés ces dernières années. Il s'agit toujours de cristaalloïdes.

Better et Stein [3] définissant la diurèse forcée alcaline préconisent un apport de base d'une solution hypo-osmotique en sel (sel de sodium : 110 mmol/l avec 70 mmol de chlore et 40 mmol de bicarbonate) dans du glucosé à 5 % ajoutant 10 g de mannitol à 20 % par litre de solution. Ils conseillent, pour un homme de 75 kg, un apport total de 12 l dans les premiers jours obtenant une diurèse forcée de 8 l avec un pH urinaire autour de 6,5 et ceci jusqu'à la disparition de la myoglobinémie. On comprend aisément l'importance dans ces conditions d'un contrôle étroit de l'hémodynamique, de l'osmolarité sanguine et d'une éventuelle surcharge pulmonaire. Le principe de la polyurie osmotique alcaline a, encore maintenant, un grand succès sans qu'aucune étude n'en ait jamais démontré l'intérêt.

Knottenbelt propose un mélange isotonique où le bicarbonate n'est ajouté que pour amener le pH de la solution à perfuser à 7,4 : 130 mmol/l de sodium avec 110 mmol/L de chlore, 27 mmol/L de bicarbonate, 4 mmol/L de potassium et 1,5 mmol/L de magnésium [20]. Aucun produit osmotique n'est utilisé. L'objectif est d'obtenir une diurèse de 3 ml/kg/j avec une densité urinaire de 1005 mesurée par au moins 3 bandelettes successives. L'étude détaille le devenir de 200 admissions pour rhabdomyolyse traumatique chez des

patients victimes de lynchage. Un volume moyen de 7 ± 3 litres d'apport est nécessaire pour obtenir les objectifs définis avec une balance hydrique positive moyenne de 4 litres. Quarante-cinq (23%) patients présentent une élévation de la créatinémie avec, tous, un pH urinaire inférieur à 5,6. Après traitement, seulement 19 de ces patients (10%) présentent une insuffisance rénale à diurèse conservée et 3 (1,5%) nécessite une dialyse. Les 5 décès (2,5%) sont tous dans le groupe des 19 patients à insuffisance rénale. Un œdème pulmonaire est décrit chez 7 patients. Ce traitement, basée sur des objectifs urinaires précis permettant la correction de l'hypovolémie, permet donc un contrôle relativement satisfaisant des phénomènes physiopathologiques en cause.

L'hyperkaliémie est brutale, dangeureuse, précoce et non corrélée à l'insuffisance rénale [3, 20]. Le traitement de diurèse forcée alcaline peut permettre son contrôle. Si nécessaire, le traitement hypokaliémiant basé sur la perfusion de glucose et d'insuline est utilisé. Corriger l'hypocalcémie est illusoire car ceci tend, comme nous l'avons vu, à augmenter l'entrée du Ca^{++} dans les cellules. Les troubles du rythme liés à l'hyperkaliémie restent donc la seule indication de l'apport de calcium.

Aucun consensus n'existe quant à la durée du traitement anti-oxydant. Il semble important que les antiradicaux libres soient présents au début de la reperfusion mais aussi jusqu'à l'arrêt des phénomènes pathologiques [19]. Le retour des CPK à des taux acceptables se faisant en 4 ou 5 jours et ceux-ci étant le témoin le plus fiable des phénomènes nécrotiques. Le traitement sera prolongé pendant toute cette période.

L'hémofiltration - veino-veineuse avec des modalités d'épuration tournées vers la convection (ultrafiltration) - donne une clairance moyenne de la myoglobine autour de 20 ml/min pendant les 24 premières heures d'utilisation d'une plaque pour une clairance de la créatinine calculée à 40 ml/min [1]. Cependant, malgré une épuration certaine de la substance, l'étude des variations des concentrations sanguines de myoglobine au décours d'une rhabdomyolyse ne semblent dépendre ni de la fonction rénale ni des manipulations thérapeutiques (jours avec hémodialyse versus jours sans hémodialyse, par exemple) [35]. Ces résultats semblent indiquer que les facteurs contrôlant la concentration plasmatique de myoglobine sont essentiellement extra-rénaux. Ils font discuter les techniques d'hémofiltration pratiquées en prévention de l'insuffisance rénale pour épurer la myoglobine [2]. Hormis le contrôle d'une insuffisance rénale installée, l'intérêt de filtrer précocement la myoglobine pour prévenir l'insuffisance rénale reste donc à démontrer [1].

Des transfusions de culots globulaires sont pratiquées en vue d'obtenir un hémocrite autour de 30-35 % qui semble, à l'heure actuelle, le garant d'un transport d'oxygène optimal. L'apport de plasma frais congelé permet de lutter contre les troubles hémorragiques de la CIVD. L'alitement forcé, l'œdème local, les fractures associées et, dans les «crush-syndromes», les lésions veineuses et artérielles concourent à l'extension de thromboses qui seront prévenues ou traitées dès que possible.

L'antibiothérapie, surtout si le compartiment musculaire est ouvert, est un problème délicat. La couverture des germes anaérobies sera systématique devant la gravité d'apparition d'une gangrène gazeuse. L'infection des tissus sous-cutanés est le plus souvent plurimicrobienne (streptocoque, bacilles à Gram négatif). Au bloc opératoire, des prélèvements locaux superficiels et profonds, avec injection du liquide recueilli dans des flacons d'hémoculture aérobie et anaérobie, seront pratiqués fréquemment pour connaître les colonisations de germes. La preuve d'une colonisation ne signifie pas qu'un traitement doit être institué. La crainte d'une sélection de germes multirésistants fait discuter quotidiennement le traitement sur les signes généraux et critères de gravité du sepsis. Les preuves bactériologiques (hémocultures) d'une atteinte systémique seront recherchées. La difficulté est, comme devant tout syndrome inflammatoire, de distinguer celui-ci du

sepsis vrai. Le recours à la chirurgie locale est le moyen le plus efficace de lutter contre une infection locale installée.

4.2.2. TRAITEMENT LOCAL

La plupart des muscles striés squelettiques sont contenus dans des compartiments rigides (les loges) formés par les fasciae et les os. La faillite énergétique des myocytes provoque leurs gonflement par œdème. La pression intracompartimentale augmente alors atteignant parfois des valeurs excessives, c'est à dire supérieure à la pression artérielle moyenne, provoquant des atteintes irréversibles musculaires et nerveuses. Parce que ces compartiments sont des systèmes clos, la seule façon de décompresser est la fasciotomie chirurgicale. Celle-ci est discutée par certaines équipes [3] à cause des sources potentielles d'infection. En effet, la peau même contuse est une barrière contre l'infection et a une capacité importante à se distendre. L'exploration chirurgicale transforme un traumatisme fermé en traumatisme ouvert avec infection des masses musculaires nécrosées. L'excision des muscles nécrosés non infectés n'est jamais essentielle en urgence. Par contre, une infection locale outre les risques d'amputation qu'elle entraîne, aggrave la mortalité de ces patients [3]. La mesure de la pression intracompartimentale, facile à obtenir, et les études de l'hémodynamique locale possible par technique Doppler sont des paramètres décisionnels objectifs.

Le but recherché est une amélioration de l'équilibre de perfusion. Une pression supérieure à 40 mmHg ou supérieure à la pression diastolique moins 30 mmHg pendant plus de huit heures semble faire l'unanimité des équipes [28, 3] pour l'intervention. La seule indication d'aponévrotomie précoce est réservée aux patients dont le syndrome compartimental est dû à une ischémie d'amont (intérêt du Doppler). Pendant l'intervention, la distinction entre muscles morts et vivants n'est faite que par la réponse à la stimulation mécanique ou électrique du muscle lui-même, le saignement n'est pas un garant de la vitalité du muscle.

Une fois ouverte, la région doit faire l'objet de pansements fréquents. L'infection et l'éventuelle extension de la nécrose sont évaluées, des prélèvements sont faits systématiquement à intervalles réguliers. Une désinfection prolongée et soigneuse est fondamentale. La fréquence des pansements pose le problème de l'antibioprophylaxie. En effet, pratiquée quotidiennement, elle devient la meilleure façon de sélectionner des germes résistants. Le choix dont donc se faire entre un traitement curatif et l'abstention, rendant alors encore plus importante la détersion des plaies au bloc opératoire.

5. CONCLUSION

Qu'elle qu'en soit l'étiologie, la rhabdomyolyse doit s'interpréter comme un problème d'ischémie suivi de reperfusion.

Le traitement en découle, puisqu'il consiste à assurer une perfusion efficace aux muscles atteints ainsi qu'aux autres organes qui souffrent d'un état inflammatoire généralité, provoqué par les réactions du tissu musculaire à la reperfusion.

Par contre, le problème de la qualité de la perfusion, tendant à limiter la progression de l'inflammation, est au centre des recherches actuelles. Ces recherches permettront une meilleure compréhension des phénomènes physiopathologiques source de progrès thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Amyot SL, Leblanc M, Thibeault Y, Geadah D, Cardinal J. Myoglobin clearance and removal during continuous venovenous hemofiltration. *Intensive care Med*, 1999, 25 :1169-1172.
- 2- Bellomo R, Daskalakis M, Parkin G, Boyce N. Myoglobin clearance during acute continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med*, 1991, 17:509.
- 3- Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure intraumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med*, 1990, 322:825-829.
- 4- Blum H, Schnall MD, Renshaw PF, Buzby GP. Metabolic and ionic changes in muscle during hemorrhagic shock. *Circ Shock*, 1988, 26:341-351.
- 5- Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla – Its implications for disease. *N. Eng. J. Med.* 1995, 332:647-655.
- 6- Byrick RJ, Goldstein MB, Wong PY. Increased plasma tumor necrosis factor concentration in severe rhabdomyolysis is not reduced by continuous arteriovenous hemodialysis. *Crit Care Med*, 1992, 20:1483-1486.
- 7- Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J*, 1941,1:427-432.
- 8- Camus G, Pincemail J, Lamy M. Sepsis and strenuous exercise: common inflammatory factors. In : M Lamy, LG Thijs. *Mediators sepsis*, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 1992:206-219.
- 9- Christensen O. Mediation of cell volume regulation by Ca^{2+} influx through stretch-activated channels. *Nature*, 1987, 330:66-68.
- 10- Curry SC, Chang D, Connor D. Drug – and toxin-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med*, 1989, 18:1068-1084.
- 11- Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet*, 1998, 352: 1131-1136.
- 12- Enceas JF, Schoenfeld PY, Humphreys MH. The effect of infusion of mannitol-sodium bicarbonate on the clinical course of myoglobinuria. *Arch Inter Med*, 1979, 139:801-805.
- 13- Gronert GA. Cardiac arrest after succinylcholine. Mortality greater with rhabdomyolysis than receptor upregulation. *Anesthesiology* 2001, 94:523-529.
- 14- Guze BH, Baxter LR. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med*, 1985, 313:163-166.
- Heyman SN, Rosen S, Fuchs S, Epstein FH, Brezis M. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: a role for medullary hypoperfusion, hypoxia, and tubular obstruction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 1066-1074.
- Juel C, Pilegaard H, Nielsen JJ, Bangsbo J. Interstitial K^{+} in human skeletal muscle and after dynamic graded exercise determined by microdialysis. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 2000, 278: R400-R406.
- Kadambi A, Skalak TC. Role of leucocytes and tissue-derived oxidants in short-term skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000, 278:H435-H443.
- Kindler CH, Verotta D, Gray AT, Gropper MA, Yost S. Additive inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by corticosteroids and the neuromuscular blocking drug vecuronium. *Anesthesiology* 2000, 92:821-832.
- Kloner RA, Przykleink K, Whittaker P. Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia-reperfusion. *Circulation*, 1989, 80:1115-1127.
- Knottenbelt JD. Traumatic rhabdomyolysis from severe beating – experience of volume diuresis in 200 patients. *J of Trauma*, 1994, 37 : 214-219.
- 21- Korthuis RJ, Granger DN, Townsley MI, Taylor AE. The role of oxygen-derived free radicals in ischemia-induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. *Cir Res*, 1985, 57:599-609.
- 22- Korthuis RJ, Grisham MB, Granger DN. Leucocyte depletion attenuates vascular injury in postischemic skeletal muscle. *Am J Physiol*, 1988, 254:H823-H827.
- 23- Muckart DJJ, Moodley M, Naidu AG et al. Prediction of acute renal failure following soft-tissue injury using the venous bicarbonate concentration. *J Trauma*, 1992, 33:813-817.
- Mullane K. Neutrophil and endothelial changes in reperfusion injury. *TCM*, 1991, 1:282-289.
- Nielsen C, Mazzone P. Muscle pain after exercise. *Lancet*, 1999, 353 : 102.
- 26- Nimmo GR, Stewart SM, English PJ. Myoglobinuric acute renal failure associated with major urological surgery. An avoidable problem? *Intensive Care Med*, 1988, 14:244-245.
- 27- Odeh M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med*, 1991, 324:1417-1422.
- 28- Owen CA, Mubarak SJ, Hargens AR et al. Intramuscular pressures with limb compression: clarification of the pathogenesis of the drug-induced muscle-copartment syndrome? *N Engl J Med*, 1979,300:1169-1172.

- 29- Parmley CL, Warters RD, Koch S et al. The relationship of serum creatine phosphokinase (CPK) to urine and serum myoglobin in the acutely traumatized patient. *Crit Care Med*, 1993, 21:S240.
- Perrot D, Motin J. Rhabdomyolyses traumatiques et non traumatiques. *Encycl Méd Chir (Paris), Anesthésie-Réanimation*, 1985, 6:36918A¹⁰,10p.
- Rady MY, Kirkman E, Cranley J, Little R. A comparison of the effects of skeletal muscle injury and somatic afferent nerve stimulation on the reponse to hemorrhage in anesthetized pigs. *J. Trauma*, 1993; 35: 756-760.
- 32- Reid MB. Redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't; *J. Appl. Physiol.* 2001, 90:724-731.
- 33- Ryan JF, Kagen LF, Hyman AI. Myoglobinemia after a single dose of succinylcholine. *N Engl J Med*, 1971, 285:824-827.
- Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11:1553-1561.
- Wakabayashi Y, Kikuno T, Ohwada T, Kikawada R. Rapid fall in blood myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure. *Intensive care Med*, 1994, 20: 109-112.
- Wang P, Hauptman JG, Chaudry IH. Hemorrhage produces depression in microvascular blood flow which persist despite resuscitation. *Circ Shock*, 1990, 32:307-318.
- Wapple f, Fiege M, Steinfath M, Argarwal K, Scholz J, Singh S, Matschke J, Schulte am Esch J. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology*, 2001, 94: 95-100.
- 38- Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med*, 1988, 148:1553-1557.
- 39- Zager RA. Myoglobin depletes renal adenine nucleotide pools in the presence and the absence of shock. *Kidney Int*, 1991, 39:111-119.
- 40- Zager RA. Heme protein-ischemic interactions at the vascular intraluminal, and renal tubular cell levels: implications for therapy of myoglobin-induced renal injury. *Renal Failure*, 1992, 14:341-344.
- 41- Zager RA. Rhabdomyolyse and myoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int*, 1996, 49:314-326.