Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE 2014 THESE N°

Facteurs de sur-risque d'insuffisance rénale aigüe chez les plus de 65 ans présentant une rhabdomyolyse aux urgences

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Par Mlle CLOT Sandrine

Née le 10/06/1986, à La Tronche

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*
Le jeudi 23 octobre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Mme le Pr Françoise CARPENTIER

Membres : Mme le Pr Carole SCHWEBEL
M. le Pr Philippe ZAOUI
M. le Dr Raphael BRIOT
Mme le Dr Sophie PERRIN BESSON

Directrice de Thèse : Mme le Dr Sabine LAUTARET

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

REMERCIEMENTS

A.

Mme le Professeur CARPENTIER, pour votre soutien tout au long de mon cursus et pour votre regard bienveillant. Merci d'avoir accepté la présidence de ce jury.

Mme le Professeur Carole SCHWEBEL, pour votre exigence fructueuse et l'encadrement bénéfique durant mon stage en Réanimation. J'en suis très reconnaissante.

Mr le Professeur Philippe ZAOUI. Je suis honorée que vous ayez accepté de juger mon travail.

Mr le Docteur Raphael BRIOT, pour votre sympathie et votre entrain à évaluer mon travail. Merci de votre regard impartial.

Mme le Docteur Sophie PERRIN BESSON. Merci d'avoir accepté d'agrémenter le jugement de ce travail par votre sensibilité de gériatre et d'urgentiste.

Mme le Docteur Rachel TETAZ, pour vos précieux conseils. Merci d'avoir pris le temps et de m'avoir guidé dans la réalisation de cette thèse.

Mme le Docteur Sabine LAUTARET, pour tes idées, ton énergie et ton soutien dans cette dernière ligne droite.

…

A.

A mes parents, pour leur soutien sans faille. Je suis ravie de vous offrir ce moment tant attendu après ces longues études et ses épreuves.

A ma sœur Céline et à Pierric, pour vos précieux conseils et votre confiance. Evidemment à Léonie et Mathilde, nos princesses.

A mon frère Sylvain, pour ton écoute et tes argumentaires objectifs.

A mes grands-parents, à qui j'aurais tant voulu présenter cet aboutissement.

A Guillaume, pour notre complicité et l'épanouissement que tu m'apportes.

A Manu et Stef, à Agnès et Simon pour votre amitié inconditionnelle.

A FXK, à Guillaume, pour vos conseils et toutes ces belles opportunités que vous m'avez offertes, et au CESU 38.

A mes collègues, urgentistes, internes, infirmiers et aides-soignants pour l'apprentissage dans la bonne humeur.

Et évidemment à Joris et Sylvie Gros, pour leurs partages de savoirs en statistiques, sans qui ces analyses n'auraient jamais vu le jour.

A tous ceux qui ont croisé ma route hospitalière ou ambulatoire
et qui m'ont aidé à me construire…

RESUME

Introduction: L'insuffisance rénale aigüe (IRA) est une complication fréquente de la rhabdomyolyse (10 à 40%) pouvant menacer le pronostic vital. Des critères prédictifs existent mais peu d'études concernent les sujets âgés. L'objectif était d'identifier les facteurs de sur-risque d'IRA chez les plus de 65 ans en cas de rhabdomyolyse.

Méthode: Il s'agissait d'une analyse rétrospective monocentrique des rhabdomyolyses (taux de CPK >1000 UI/L) aux urgences adultes. La survenue d'IRA était étudiée selon deux groupes d'âge (≤65 ans et >65 ans). Les facteurs identifiés en analyse univariée étaient intégrés à la régression logistique.

Résultats: Du 5/10/2010 au 15/10/2012, 360 patients ont été inclus ; 109 sujets ≤65 ans et 251 dans le groupe >65 ans. L'âge médian était de 81 ans [IQR 61-87]. L'IRA est survenue chez 58.1% des patients (32.1% des ≤65 ans vs 69.3% des >65 ans, $p<10^{-3}$). Les causes traumatiques prédominaient (65.3%). L'hypertension artérielle était un facteur de sur-risque d'IRA chez les plus de 65 ans (OR 2.02, p=0.03), comme tendait à l'être le délai de prise en charge (OR 1.8, p=0.05). Le risque d'IRA augmentait avec l'âge, de 6% par an (OR 1.06, $p<10^{-3}$). La mortalité était de 7.8%, majorée dans le groupe IRA (12% vs 2% sans IRA, $p<10^{-3}$).

Discussion: Les facteurs de sur-risque d'IRA chez les plus de 65 ans étaient ceux de la population générale mais soulignaient leur fragilité. L'âge croissant, l'hypertension artérielle et le délai de prise en charge doivent faire renforcer la surveillance des sujets âgés.

Conclusion: La prise en charge des rhabdomyolyses doit être optimisée précocement pour limiter le risque de comorbidités rénales.

Mots clés : rhabdomyolyse, insuffisance rénale aigue, facteurs de risque, sujets âgés

ABSTRACT

Sur-predictive factors of acute renal failure in elderly patients with rhabdomyolysis in emergency department.

Introduction: Acute renal failure (ARF) is a frequent complication of rhabdomyolysis (10 to 40%) which can be life-threatening. Predictive factors have been described in literature but a few concerns elderly patients. The aim of this study was to define predictive factors applied to elderly patients (>65 years old) who suffer from rhabdomyolysis in Emergency Department (ED).

Methods: This was a retrospective and monocentric analysis of patients with rhabdomyolysis (CPK >1000 UI/L) in adult ED. ARF was observed according to two classes of age (≤65 or >65 years old). Factors significantly associated with ARF were then introduced in a logistic regression model.

Results: From 2010/10/05 to 2012/10/15, 360 patients were included ; 109 young people and 251 over the age of 65. Median age was 81 y/o [61-87]. ARF arose in 58.1% of cases (32.1% of ≤65 y/o vs 69.3% of >65 y/o, $p<10^{-3}$). Traumatic etiologies prevailed (65.3%). Hypertension was a sur-predictive factor in elderly patients (OR 2.02, p=0.03). Delay of management tended to be significant (OR 1.8, p=0.05). Risk of ARF rose with the increasing age (OR 1.06, $p<10^{-3}$), by 6% per year. Global mortality rate of 7.8% increased with ARF (12 vs 2% without ARF, $p<10^{-3}$).

Discussion: Risks factors of ARF were commons in elderly patients and general population but emphasized their vulnerability. Increasing age, hypertension and delay of management have to strengthen medical supervision of elderly patients.

Conclusion: Management of rhabdomyolysis should be early optimized to limit renal comorbidities.

Key words: rhabdomyolysis, acute renal failure, risk factors, elderly patients

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS 2
RESUME 4
ABSTRACT 5
ABREVIATIONS 7
INTRODUCTION 8
MATERIELS ET METHODE 9
1. Schéma de l'étude 9
2. Définition des paramètres étudiés 10
3. Analyses statistiques 11
RESULTATS 13
1. Population étudiée 13
2. Etiologies de la rhabdomyolyse 17
3. Survenue d'IRA 19
4. Facteurs de risque d'IRA 20
5. Facteurs de risque d'IRA : impact de la classe d'âge 24
6. Facteurs de sur-risque d'IRA chez les plus de 65 ans 28
7. Complications et devenir des patients 29
DISCUSSION 31
CONCLUSION 40
REFERENCES 41
LISTE DES PU-PH 42
SERMENT D'HIPPOCRATE 46

ABREVIATIONS

ARA II	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CPK	Créatine PhosphoKinase
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DMV	Défaillance Multi Viscérale
EER	Epuration Extra Rénale
IMC	Indice de Masse Corporelle
IQR	Interquartile Range (espace interquartile)
IRA	Insuffisance Rénale Aigüe
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
IV	Intraveineuse
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
UHCD	Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

INTRODUCTION

La rhabdomyolyse est un syndrome clinico-biologique survenant lors de la destruction des fibres musculaires striées. La libération systémique de myoglobine, enzymes musculaires (CPK, aldolase, acide urique) et électrolytes (potassium, phosphore) issus de cette lyse cellulaire est susceptible d'entrainer des complications. La rhabdomyolyse est définie par un taux de créatine phosphokinase (CPK) plasmatique supérieur à 1000 UI/L, soit 5 fois la normale, reflet sensible de la nécrose musculaire [1].

La principale complication est l'insuffisance rénale aigüe (IRA), dans 10 à 40% des cas [2]. Cette défaillance semble liée à la toxicité directe de la myoglobinémie à l'origine d'une tubulopathie toxique par obstruction et nécrose [3]. La survenue d'IRA péjore le pronostic, multipliant la mortalité par 5 (taux de décès rapporté de 20 à 59%) [4].

Les étiologies de rhabdomyolyse sont d'ordre traumatique (compressions, accidents à haute cinétique, chutes simples avec station au sol prolongée) ou médical (convulsions, intoxications, ischémies, myosites, infections). Les symptômes peuvent être frustres, égarant le diagnostic, ou marqués par des myalgies, une atteinte cutanée ou une hématurie « brun porto ». La sévérité clinique est liée au taux sérique de CPK [5], avec une majoration du risque de complications lors du pic du 3ème jour [6].

La littérature des vingt dernières années a fait émerger des facteurs prédictifs d'IRA tels que le terrain (fragilité musculaire acquise, hérédité), le délai de prise en charge, l'étiologie de la rhabdomyolyse, son intensité (taux de CPK initial et son pic plasmatique), les désordres biologiques associés et la clinique à l'arrivée [2,6,7].

Cependant peu d'études se consacrent aux sujets âgés. Cette population fragile est pourtant très exposée au risque de rhabdomyolyse (iatrogénie, chutes, comorbidités).

L'objectif de cette étude était d'identifier les facteurs de sur-risque d'IRA en cas de rhabdomyolyse chez les plus de 65 ans par rapport à une population plus jeune.

MATERIELS ET METHODE

1. Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude épidémiologique descriptive et analytique, rétrospective sur deux ans, et monocentrique au sein des urgences adultes du CHU de Grenoble. L'inclusion des patients était consécutive du 5 octobre 2010 au 15 octobre 2012.

Etaient inclus tous les patients ayant un dosage de CPK plasmatiques supérieur à 1000 UI/L aux urgences (Urgences Médicales, Urgences Chirurgicales et UHCD _ service d'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée). Les valeurs normales de CPK étaient fixées par le laboratoire d'analyses du CHU entre 26 et 192 UI/L.

Les critères d'exclusion concernaient un âge inférieur à 16 ans ; une élévation non spécifique des CPK (augmentation des CPK-MB en contexte de syndrome coronarien aigu (SCA) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) isolés [8]). Toutefois nous avons inclus les patients restés au sol de façon prolongée, même s'ils présentaient un SCA ou un AVC, puisque la rhabdomyolyse était davantage imputée à l'immobilisation.

Les patients inclus étaient répartis en deux classes d'âge, selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) du sujet âgé : les patients de 65 ans et moins (groupe « ≤65 ans ») et les patients de plus de 65 ans (groupe « >65 ans »).

Les critères épidémiologiques et cliniques des patients étaient consignés à partir de leurs dossiers médicaux, consultés sur la base de données du Dossier Médical des Urgences (DMU v2.2, CHU de Grenoble, Atos Origin) et de leur dossier informatisé Gulper (v04.18.08). Les paramètres biologiques étaient collectés à partir du logiciel Cristal-Net (v01.03.02). Pour chaque patient, 146 paramètres ont été colligés. Le recueil des données a été effectué par un opérateur unique afin d'être uniforme et reproductible.

2. Définition des paramètres étudiés

Nous avons évalué la survenue d'IRA et les facteurs de sur-risque des plus de 65 ans, par rapport à une population plus jeune.

Le diagnostic d'IRA était défini pour chaque patient par une variation aigüe de plus de 25% de la créatininémie par rapport à son état basal, selon la classification de RIFLE [9]. Pour qualifier l'épisode aigu, nous avons consigné la créatinine à l'entrée et son pic sérique dans les 72 premières heures de l'admission. La créatininémie basale était définie pour chaque patient en référence à ses dosages antérieurs ou à la normalisation de sa fonction rénale à distance.

A partir des données bibliographiques et de notre pratique, nous avons établi une liste de critères pouvant être corrélés au développement d'une IRA.

Les caractéristiques démographiques de notre population ont été recueillies: âge, sexe, comorbidités (insuffisance rénale chronique (IRC) préexistante et son stade, terrain cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète, cardiopathie), hépatopathie (alcoolisme chronique, cirrhose ou insuffisance hépatocellulaire), chutes à répétition durant l'année écoulée, dénutrition), le traitement habituel connu comme iatrogène (statine, fibrate, neuroleptique, antihypertenseurs bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, diurétiques, metformine) [10], ainsi que l'isolement social.

Nous avons identifié pour chaque patient l'étiologie principale de la rhabdomyolyse, traumatique ou médicale. La grande traumatologie regroupait les compressions et traumatismes à haute cinétique. La station au sol prolongée était définie par une durée supérieure à 1 heure. Les cas d'intoxication comprenaient la iatrogénie du traitement habituel, les suicides médicamenteux et les alcoolisations aigües. Les cas d'infection concernaient les pneumopathies à légionnelle et sepsis sévères. L'hyperactivité musculaire regroupait les convulsions, les états d'agitation et les exercices physiques

intenses. Nous avons aussi identifié les dossiers des urgences qui énonçaient clairement le diagnostic de rhabdomyolyse.

Ont également été extraits : le délai de prise en charge (défini comme le temps entre la survenue de l'étiologie de la rhabdomyolyse et l'admission aux urgences, réparti en 4 sous-groupes : <12h, entre 12 et 24h, entre 24 et 72h et >72h ; ces classes ont été établies arbitrairement en référence au pic de CPK connu au 3ème jour), les constantes vitales à l'arrivée aux urgences, les symptômes de rhabdomyolyse (myalgies, lésions cutanées) et les facteurs aggravants (déshydratation, points d'impact ou d'appui _ c'est-à-dire les hématomes, dermabrasions, phlyctènes ou escarres).

Ont aussi été recueillies les variables biologiques à l'entrée : créatinine et urée plasmatiques, taux de CPK (initial et son pic), taux de bicarbonates, protidémie et hématocrite (reflets de l'hémoconcentration), CRP et leucocytes.

Enfin, ont été rapportés le traitement entrepris précocement (hydratation intraveineuse et remplissage vasculaire initiés aux urgences, recours à l'épuration extrarénale (EER)) ; la survenue de complications ciblées (IRC, EER chronique) ; le devenir des patients et leur durée de séjour (retour à domicile, hospitalisation conventionnelle, à l'UHCD ou en Réanimation, réadmission liée, décès hospitalier et mortalité à 28 jours).

3. Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient représentées par la médiane et son intervalle interquartile (IQR) car nos répartitions étaient très étalées et ne suivaient pas une loi normale. Les variables qualitatives étaient représentées par leur effectif et leur fréquence.

Un test de Fisher exact a été réalisé pour la comparaison des données qualitatives. Un test de Wilcoxon a été utilisé pour la comparaison des variables quantitatives.

L'analyse de tendance linéaire a été faite grâce au test du Chi² de tendance.

Une analyse univariée permettait d'identifier les facteurs de risque d'IRA dans la totalité de notre population, puis dans chaque sous-groupe d'âge préalablement définis.

Les critères significatifs étaient ensuite intégrés à un modèle de régression logistique afin d'identifier les facteurs de sur-risque de survenue d'IRA chez les plus de 65 ans, par rapport à une population plus jeune (groupe ≤65 ans).

L'évolution de la probabilité d'IRA en fonction de l'âge a été exposée grâce à une courbe de régression. Celle-ci exprimait les probabilités prédites par le modèle logistique de survenue d'IRA pour chaque année d'âge.

Un seuil d'âge à risque d'IRA a été estimé grâce à une courbe ROC et à la recherche d'un point maximisant l'indice de Youden.

Les variables avec un seuil $p<0.20$ ont été utilisées pour l'analyse multivariée. Toutes les analyses statistiques étaient effectuées de façon bilatérale ; une valeur de p inférieure ou égale à 0,05 était requise pour rejeter l'hypothèse nulle.

La saisie des données était effectuée à l'aide du logiciel EXCEL v12.2.8 (Microsoft, WA, USA) et les analyses statistiques sur le logiciel STATA 12.0. Les données manquantes n'étaient pas remplacées.

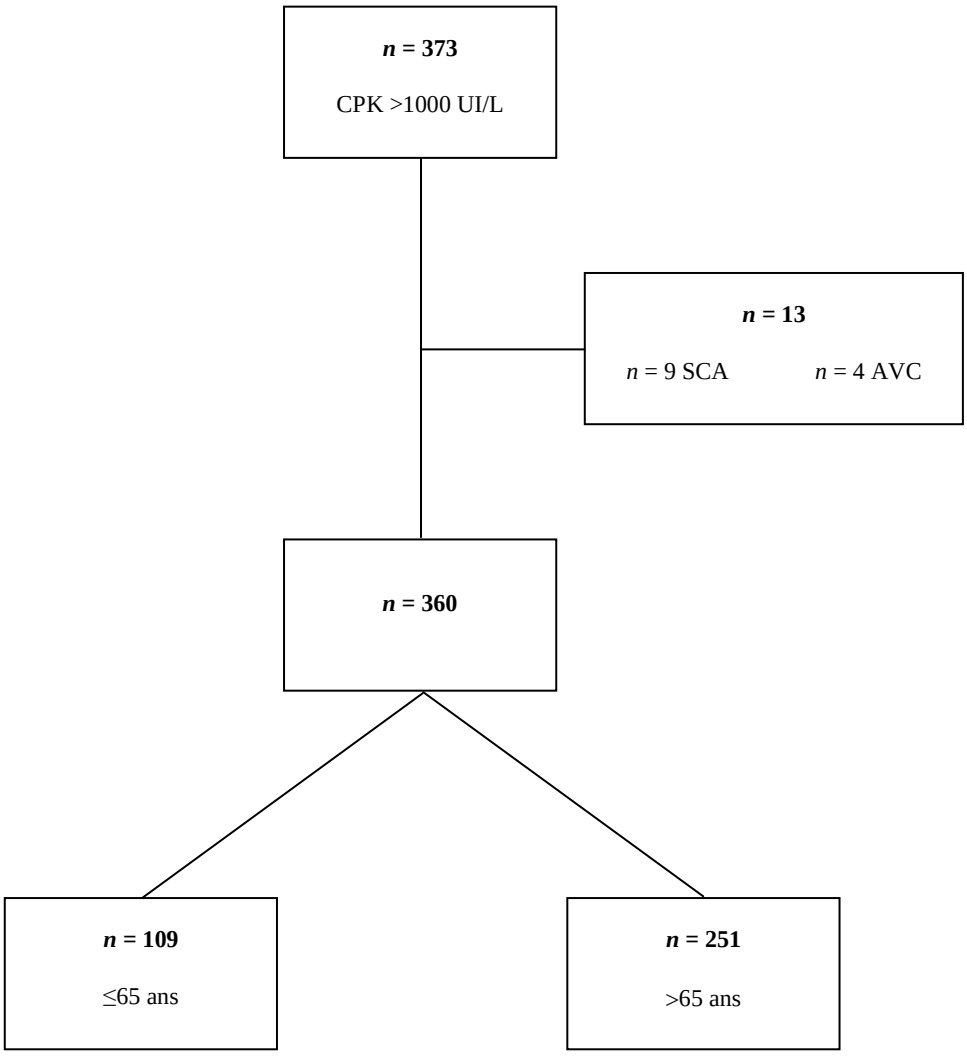
RESULTATS

1. Population étudiée

Parmi les 373 dossiers étudiés, 360 patients ont été inclus (Figure 1). Treize patients ont été exclus : 9 présentaient un SCA et 4 souffraient d'un AVC, sans notion de station au sol prolongée.

Le groupe des plus de 65 ans comprenait 251 patients, le groupe des 65 ans et moins comportait 109 patients.

Figure 1. Diagramme d'inclusion

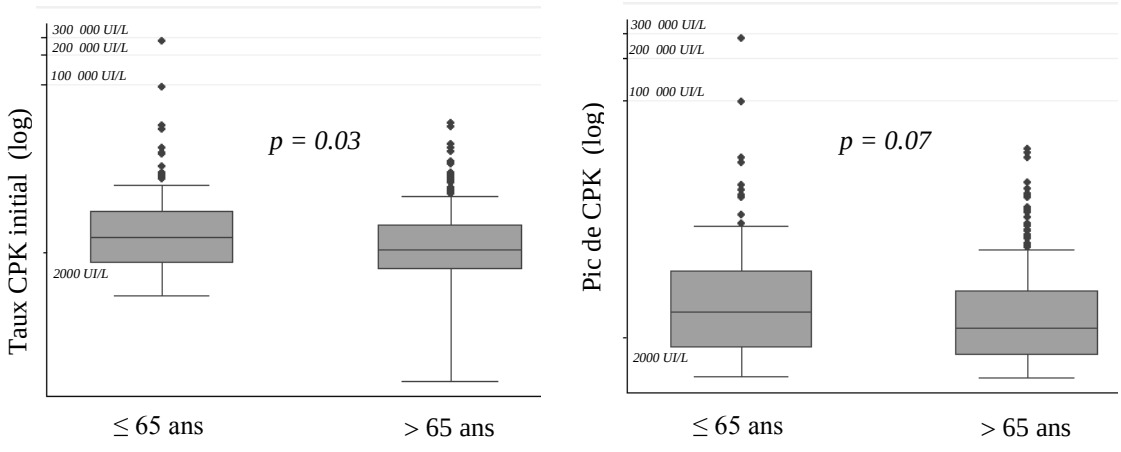


Parmi les 360 patients, 194 (54%) étaient de sexe masculin ; le groupe des ≤65 ans comportait 75% d'hommes versus 45% chez les >65 ans. La médiane d'âge de la population était de 81 ans [IQR 61-87] (Tableau 1).

Les demandes de dosage de CPK plasmatiques provenaient des secteurs de Traumatologie (54%), de Médecine (40%) puis d'UHCD (6%). L'orientation des plus de 65 ans se faisait en secteur de Traumatologie (63% des dosages de CPK) ; les sujets de moins de 65 ans souffrant de rhabdomyolyse étaient orientés vers le secteur Médical (57% des dosages) ; 81% des demandes de dosage de CPK émises par la Traumatologie concernaient les plus de 65 ans.

Le taux de CPK médian initial était de 2296 UI/L [1422-4133] dans notre population et le taux pic médian de 2403 UI/L [1550-4750]. La rhabdomyolyse observée était plus intense chez les ≤65 ans, avec une médiane des taux initiaux significativement plus élevée (2870 UI/L [1568-5299] vs 2134 UI/L [1358-3879] chez les >65 ans, p=0.03), comme tendait aussi à l'être celle des taux pic (3014UI/L [1640-5963] vs 2296 UI/L [1475-4244], p=0.07) (Figure 2).

Figure 2. Taux de CPK selon la classe d'âge



Le diagnostic de rhabdomyolyse était clairement retenu dans 31.4% des dossiers des urgences, davantage chez les plus de 65 ans (37.8% vs 16.5% des ≤65 ans, $p<10^{-3}$).

Le délai de prise en charge était plus important chez les plus de 65 ans (57% entre 12 et 24h) alors que 42.2% des moins de 65 ans étaient pris en charge dans les 12 premières heures ($p<10^{-3}$).

Nos deux groupes d'âge se distinguaient également quant à leurs comorbidités : les sujets de plus de 65 ans étaient davantage hypertendus (67.7% vs 19.3% des ≤65 ans, $p<10^{-3}$) ; 26 patients de plus de 65 ans présentaient une IRC préexistante (soit 10.4% d'entre eux, contre 3.7% des ≤65 ans) _ 1 stade I, 7 stade II, 5 stade III, 2 stade V non encore dialysées et 11 de stade non précisé ; on rapportait également plus de cardiopathie (39% vs 6.4% ≤65 ans, $p<10^{-3}$) et plus des chutes à répétition dans l'année écoulée chez les patients de plus de 65 ans (31.9% vs 6.4% des ≤65 ans, $p<10^{-3}$) ; une tendance à la dénutrition (25.1% vs 15.6%, p=0.05) ; et un isolement social plus fréquent (78.1% vs 38.5% des ≤65 ans, $p<10^{-3}$). A l'inverse, les sujets de moins de 65 ans présentaient dans 35.8% des cas une hépatopathie, contre 10.8% des plus de 65 ans ($p<10^{-3}$).

Enfin, la iatrogénie était davantage décrite chez les sujets de plus de 65 ans (74.9% vs 38.5%, $p<10^{-3}$) : 22.3% prenaient des statines (contre 12.8% des ≤65 ans, p=0.04), 23.9% des IEC (contre 7.3% des ≤65 ans, $p<10^{-3}$), 21.1% des ARA II (contre 6.4% des ≤65 ans, $p<10^{-3}$), 37.5% des diurétiques (contre 7.3% des ≤65 ans, $p<10^{-3}$). A l'inverse, les sujets de moins de 65 ans étaient fragilisés par la prise de neuroleptiques à 21.1% (vs 10.8% des >65 ans, p=0.01).

Tableau 1. Caractéristiques de la population

	Total		**≤ 65 ans**		**> 65 ans**		
	n=360		*n*=109		*n*=251		*p* ǂ
Age, *médiane [IQR]*	81	[61-87]	46	[31-58]	85	[80-89]	
Sexe masculin, *n* (%)	194	(54)	82	(75)	112	(45)	$<10^{-3}$
Service demandeur, *n* (%)							$<10^{-3}$
Traumatologie	193	(54)	35	(32)	158	(63)	
Médecine	145	(40)	62	(57)	83	(33)	
UHCD	22	(6)	12	(11)	10	(4)	
« Rhabdomyolyse », *n* (%)	113	(31.4)	18	(16.5)	95	(37.8)	$<10^{-3}$
Délai de PEC, *n* (%)							$<10^{-3}$
<12h	91	(25.3)	46	(42.2)	45	(17.9)	
12-24h	165	(45.8)	22	(20.2)	143	(57.0)	
24-72h	80	(22.2)	28	(25.7)	52	(20.7)	
>72h	24	(6.7)	13	(11.9)	11	(4.4)	
Comorbidités, *n* (%)							
HTA	191	(53.1)	21	(19.3)	170	(67.7)	$<10^{-3}$
Diabète	53	(14.7)	11	(10.1)	42	(16.7)	*0.12*
IRC	30	(8.3)	4	(3.7)	26	(10.4)	*0.04*
Cardiopathie	105	(29.2)	7	(6.4)	98	(39.0)	$<10^{-3}$
Hépatopathie	66	(18.3)	39	(35.8)	27	(10.8)	$<10^{-3}$
Chutes à répétition	87	(24.2)	7	(6.4)	80	(31.9)	$<10^{-3}$
Dénutrition, *n* (%)	80	(22.2)	17	(15.6)	63	(25.1)	*0.05*
Isolement, *n* (%)	238	(66.1)	42	(38.5)	196	(78.1)	$<10^{-3}$
Iatrogénie, *n* (%)	230	(63.9)	42	(38.5)	188	(74.9)	$<10^{-3}$
Statine	70	(19.4)	14	(12.8)	56	(22.3)	*0.04*
NL	50	(13.9)	23	(21.1)	27	(10.8)	*0.01*
IEC	68	(18.9)	8	(7.3)	60	(23.9)	$<10^{-3}$
ARA II	60	(16.7)	7	(6.4)	53	(21.1)	$<10^{-3}$
Diurétique	102	(28.3)	8	(7.3)	94	(37.5)	$<10^{-3}$
Metformine	18	(5.0)	5	(4.6)	13	(5.2)	*1.00*

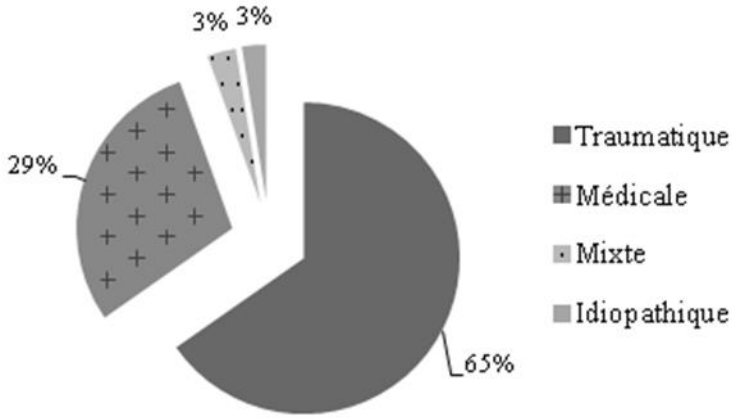
PEC : prise en charge ; NL : neuroleptiques

ǂ : comparaison entre les groupes ≤65 ans et >65 ans

2. Etiologies de la rhabdomyolyse

La rhabdomyolyse était en majorité d'origine traumatique (65.3% vs 29.2% d'origine médicale), avec parfois des étiologies intriquées (3.0% d'origine mixte). Dans 2.5% des cas la cause n'était pas clairement identifiée (Figure 3).

Figure 3. Répartition des étiologies de rhabdomyolyse



Les étiologies divergeaient en fonction de la catégorie d'âge des patients (Tableau 2).

Les sujets de plus de 65 ans étaient davantage exposés aux causes traumatiques (82.9% des étiologies vs 24.8% chez les ≤65 ans, $p<10^{-3}$), avec 81.7% de chutes de leur hauteur. Une notion de station au sol prolongée figurait chez 86.5% de ces sujets contre 28.4% des ≤65 ans ($p<10^{-3}$).

Les étiologies médicales étaient davantage observées chez les moins de 65 ans, avec une fréquence de 61.5% (vs 15.1% chez les >65 ans, $p<10^{-3}$). Elles étaient dominées par les cas d'hyperactivité musculaire (36.7% vs 0.4% des >65 ans, $p<10^{-3}$), d'intoxication à 22% (vs 2% des >65 ans, $p<10^{-3}$) et d'infection avec 9.2% de fréquence (vs 6.8% des >65 ans, p=0.51). A contrario, les cas de myosite pure étaient très peu représentés dans notre population, avec seulement 3 cas.

Tableau 2. Etiologies de rhabdomyolyse en fonction de l'âge

	Total		**≤ 65 ans**		**> 65 ans**		
	n=360		*n*=109		*n*=251		*p* ǂ
Traumatique, *n* (%)	**235**	**(65.3)**	**27**	**(24.8)**	**208**	**(82.9)**	***<10^{-3}***
Grande traumatologie	16	(4.4)	12	(11.0)	4	(1.6)	*<10^{-3}*
Chute de sa hauteur	228	(63.3)	23	(21.1)	205	(81.7)	*<10^{-3}*
Médicale, *n* (%)	**105**	**(29.2)**	**67**	**(61.5)**	**38**	**(15.1)**	***<10^{-3}***
Ischémie aigüe	10	(2.8)	1	(0.9)	9	(3.6)	*0.29*
Intoxication	29	(8.1)	24	(22.0)	5	(2.0)	*<10^{-3}*
Myosite	3	(0.8)	3	(2.8)	0	(0)	*0.03*
Infection	27	(7.5)	10	(9.2)	17	(6.8)	*0.51*
Défaillance multi viscérale	6	(1.7)	3	(2.8)	3	(1.2)	*0.37*
Hyperactivité musculaire	41	(11.4)	40	(36.7)	1	(0.4)	*<10^{-3}*
Mixte, *n* (%)	**11**	**(3.0)**	**9**	**(8.3)**	**2**	**(0.8)**	***0.001***
Idiopathique, *n* (%)	**9**	**(2.5)**	**6**	**(5.5)**	**3**	**(1.2)**	***0.03***
Station au sol prolongée, *n* (%)	248	(68.9)	31	(28.4)	217	(86.5)	*<10^{-3}*

ǂ : comparaison entre les groupes ≤65 ans et >65 ans

3. Survenue d'IRA

Dans notre étude, 209 patients ont développé une IRA, soit 58.1% de notre population. Ils étaient 69.3% des plus de 65 ans et 32.1% des moins de 65 ans, $p<10^{-3}$ (Tableau 3).

Le taux de créatinine plasmatique initial avait une médiane à 94 µmol/L [72-135] dans notre population, sans différence significative entre les catégories d'âge.

Le taux médian d'urée plasmatique initial était de 9.2 mmol/L [6.1-14.6], significativement plus élevé chez les sujets de plus de 65 ans (10.9 vs 5.6 mmol/L dans le groupe <65ans, $p<10^{-4}$).

Seulement 4 patients ont eu recours à l'EER, soit 1.1% des cas. La durée médiane d'EER était de 3.5 jours, sans distinction de la classe d'âge (p=0.12).

Tableau 3. Survenue d'IRA et paramètres biologiques

	Total		**≤ 65 ans**		**> 65 ans**		
	n=360		*n*=109		*n*=251		*p* ǂ
Survenue d'IRA, *n* (%)	**209**	**(58.1)**	**35**	**(32 .1)**	**174**	**(69.3)**	***<10⁻³***
Créatinine initiale*, *µmol/L*	94	[72-135]	82	[69-107]	98	[77-150]	*0.17*
Urée initiale*, *mmol/L*	9.2	[6.1-14.6]	5.6	[4-9]	10.9	[7.8-16]	*<10⁻⁴*
Recours à la dialyse, *n* (%)	4	(1.1)	2	(1.8)	2	(0.8)	*0.59*
Durée EER*, *j*	3.5	[1.5-5.5]	5.5	[5-6]	1.5	[1-2]	*0.12*

** : médiane [IQR]*

ǂ : comparaison entre les groupes ≤65 ans et >65 ans

4. Facteurs de risque d'IRA

Au regard de la totalité de notre population, les comorbidités favorisaient l'apparition d'une IRA (Tableau 4). L'hypertension artérielle était fréquente : 69.4% des sujets ayant développé une IRA étaient connus hypertendus (vs 30.5% des sujets sans IRA, $p<10^{-3}$), comme le diabète, avec près de 2 fois plus de diabétiques dans le groupe IRA (18.2% vs 9.9% des sans IRA, p=0.03), une IRC préalable (13.9% vs 0.7%, $p<10^{-3}$) ou une cardiopathie (38.3% vs 16.6%, $p<10^{-3}$).

Le sexe masculin n'était pas associé à un risque plus élevé de développer une IRA. De même, les chutes à répétition ou la dénutrition n'exposaient pas davantage les patients.

L'isolement était noté pour 75.1% des patients avec défaillance rénale (contre 53.6% des sans IRA, $p<10^{-3}$).

Un traitement iatrogène connu augmentait également la survenue d'IRA (76.1% vs 47%, $p<10^{-3}$) ; ce risque ne concernait que les IEC (24.9% du groupe IRA en comportaient vs 10.6% du groupe sans IRA, $p=1.10^{-3}$), les ARA II (23% vs 7.9%, $p<10^{-3}$) et les diurétiques (40.7% vs 11.3%, $p<10^{-3}$). La présence de statine, de fibrate, de neuroleptique ou de metformine n'était pas individuellement associée à une aggravation du risque d'IRA.

L'étiologie de la rhabdomyolyse influençait également le développement d'IRA. L'origine traumatique était significativement associée à une survenue d'IRA plus importante (73.2% vs 54.3% des étiologies du groupe sans IRA, $p<10^{-3}$), avec les chutes simples (75.1% vs 53%, $p<10^{-3}$). Les patients souffrant de rhabdomyolyse médicale semblaient moins à risque de développer une IRA (23.4% des IRA vs 37.1% des sans IRA, p=0.01), ce pour les cas d'intoxication ou d'hyperactivité musculaire. Cependant la présence d'une infection ou d'une défaillance multi viscérale (DMV)

exposait davantage les sujets au risque d'IRA (10.5% d'infections dans le groupe IRA vs 3.3% des sans IRA, p=0.01 et 2.9% de DMV dans le groupe IRA vs 0% des sans IRA, p=0.04).

Une notion de station au sol prolongée, toute cause confondue, était associée à une survenue significativement plus élevée d'IRA (79.9% du groupe IRA vs 53.6% des sans IRA, $p<10^{-3}$).

Le délai de prise en charge était significativement plus élevé dans le groupe avec IRA que dans le groupe sans, avec une tendance linéaire ($p_{chi^2\ linéaire}$=0.01). La majorité des sujets développant une IRA avait été admise aux urgences dans les 12 à 72h, alors que 75.5% des patients sans IRA avaient été pris en charge en moins de 24h ($p<10^{-3}$).

Une déshydratation signalée à l'entrée était associée à une majoration du risque d'IRA (24.9% des sujets avec IRA vs 8.6% des sujets sans, $p<10^{-3}$) ; peu importaient les signes fonctionnels de rhabdomyolyse ou les traces d'impact ou d'appui. La tension artérielle systolique et la fréquence cardiaque initiales n'influençaient pas non plus la survenue d'IRA (p>0.05).

Sur le plan biologique, le taux pic de CPK était significativement plus élevé dans le groupe IRA que dans le groupe sans (médiane à 2738 vs 2266 UI/L, $p=6.10^{-3}$) mais le taux de CPK initial n'influait pas sur le risque d'IRA (p=0.06). La créatinine et l'urée plasmatiques à l'entrée étaient plus élevées dans le groupe développant une IRA (médianes respectives à 126 vs 71 µmol/L, $p<10^{-4}$ et 12.8 vs 6.0 mmol/L, $p<10^{-4}$). Le taux de bicarbonates (ou réserve alcaline, reflet indirect de l'acidose plasmatique), était significativement plus bas dans le groupe IRA (23 vs 25 mmol/L, $p<10^{-4}$). D'autre part, la CRP (91 vs 19 mg/L, $p<10^{-4}$) et le taux de leucocytes (13.2 vs 11.1 G/L, $p<10^{-4}$) initiaux étaient significativement plus élevés chez les sujets développant une IRA.

Tableau 4. Facteurs de risque d'IRA dans la population étudiée – analyse univariée

		Total *n*=360				
		IRA *n*=209		**Pas d'IRA** *n*=151		*p*
Sexe masculin, *n* (%)		105	(50.2)	89	(58.9)	*0.11*
Comorbidités, *n* (%)	HTA	145	(69.4)	46	(30.5)	*<10^{-3}*
	Diabète	38	(18.2)	15	(9.9)	*0.03*
	IRC	29	(13.9)	1	(0.7)	*<10^{-3}*
	Cardiopathie	80	(38.3)	25	(16.6)	*<10^{-3}*
	Chutes répétées	50	(23.9)	37	(24.5)	*0.90*
Dénutrition, *n* (%)		52	(24.9)	28	(18.5)	*0.16*
Isolement, *n* (%)		157	(75.1)	81	(53.6)	*<10^{-3}*
Iatrogénie, *n* (%)		159	(76.1)	71	(47.0)	*<10^{-3}*
Statine		46	(22.0)	24	(15.9)	*0.18*
NL		26	(12.4)	24	(15.9)	*0.36*
IEC		52	(24.9)	16	(10.6)	*1.10^{-3}*
ARA II		48	(23.0)	12	(7.9)	*<10^{-3}*
Diurétique		85	(40.7)	17	(11.3)	*<10^{-3}*
Metformine		13	(6.2)	5	(3.3)	*0.23*
Etiologie, *n* (%)	- Traumatique	153	(73.2)	82	(54.3)	*<10^{-3}*
	Gde traumatologie	6	(2.9)	10	(6.6)	*0.12*
	Chute	157	(75.1)	80	(53.0)	*<10^{-3}*
	- Médicale	49	(23.4)	56	(37.1)	*0.01*
	Ischémie	5	(2.4)	5	(3.3)	*0.75*
	Intoxication	8	(3.8)	20	(13.2)	*1.10^{-3}*
	Activité musculaire	9	(4.3)	32	(21.2)	*<10^{-3}*
	Myosite	0	(0)	3	(2.0)	*0.07*
	Infection	22	(10.5)	5	(3.3)	*0.01*
	DMV	6	(2.9)	0	(0)	*0.04*
	Station au sol >1h	167	(79.9)	81	(53.6)	*<10^{-3}*
Délai de PEC, *n* (%)						*<10^{-3}*
<12h		35	(16.7)	56	(37.1)	
12-24h		107	(51.2)	58	(38.4)	
24-72h		51	(24.4)	29	(19.2)	
>72h		16	(7.7)	8	(5.3)	
Clinique, *n* (%)	SF de rhabdomyolyse	14	(6.7)	13	(8.6)	*0.55*
	Signes d'impact/appui	113	(54.1)	77	(51.0)	*0.60*
	Déshydratation	52	(24.9)	13	(8.6)	*<10^{-3}*
	TAS à l'entrée*, *mmHg*	128	[111-145]	130	[118-145]	*0.13*
	Fc à l'entrée*, *bpm*	86	[76-98]	86	[73-100]	*1.00*

Tableau 4 (suite).

		Total *n*=360				
		IRA *n*=209		**Pas d'IRA** *n*=151		*p*
Biologie*	Taux de CPK initial, *UI/L*	2381	[1580-4754]	2105	[1294-3826]	*0.06*
	Pic de CPK, *UI/L*	2738	[1702-5326]	2266	[1328-3879]	6.10^{-3}
	Créatinine, *µmol/L*	126	[97-183]	71	[60-84]	$<10^{-4}$
	Urée, *mmol/L*	12.8	[9-19.6]	6.0	[4.4-8.0]	$<10^{-4}$
	Bicarbonates, *mmol/L*	23	[20-25]	25	[23-27]	$<10^{-4}$
	Protidémie, *g/L*	75	[69-79]	74	[70-78]	*0.91*
	Hématocrite	0.40	[0.35-0.44]	0.40	[0.38-0.44]	*0.03*
	CRP, *mg/L*	91	[33-151]	19	[0-65]	$<10^{-4}$
	GB, *G/L*	13.2	[9.6-16.9]	11.1	[8.4-14]	1.10^{-4}

** : médiane [IQR]*

NL : neuroleptiques ; PEC : prise en charge ; SF : signes fonctionnels ; TAS : tension artérielle systolique ; Fc : fréquence cardiaque ; Bpm : battements par minute ; CRP : protéine C réactive ; GB : globules blancs

5. Facteurs de risque d'IRA : impact de la classe d'âge

Parmi les sujets âgés de plus de 65 ans, 174 ont développé une IRA (69.3% d'entre eux) contre 35 sujets du groupe ≤65 ans (32.1%, $p<10^{-3}$).

Dans ces deux classes d'âge on retrouvait les facteurs de risque identifiés pour notre population totale : l'HTA, l'IRC préexistante, la iatrogénie avec les ARA II et les diurétiques, et sur le plan biologique, le taux pic de CPK, la créatinine et l'urée plasmatiques initiales, ainsi que le taux de bicarbonates, la CRP et les leucocytes dosés à l'entrée (Tableau 5).

Des facteurs de risque d'IRA étaient propres aux plus de 65 ans. Une cardiopathie sous jacente était associée à un risque plus élevé de survenue d'IRA chez ces sujets (44.3% de cardiopathie dans le groupe IRA vs 27.3% sans IRA, p=0.01). Le délai de prise en charge était significativement plus élevé chez les patients qui développaient une IRA ($p=3.10^{-3}$), avec une tendance linéaire ($p_{chi^2\ linéaire}=0.01$). Un taux de CPK initial élevé était associé à une majoration du risque d'IRA (médiane à 2296 UI/L dans le groupe IRA vs 1734 UI/L dans le groupe sans IRA, $p=6.10^{-3}$).

Chez les moins de 65 ans, un traitement habituel par IEC ou par Metformine exposait à un risque d'IRA significativement plus élevé (tous les patients ≤65 ans qui avaient des IEC ont développé une IRA, $p<10^{-3}$; 11.4% des ≤65 ans présentant une IRA étaient sous Metformine vs 1.4% sans IRA, p=0.04). Les moins de 65 ans souffrant de rhabdomyolyse en contexte d'infection, de défaillance multi viscérale ou de station au sol prolongée voyaient leur risque d'IRA augmenter (respectivement 20% vs 4.1% des sans IRA, p=0.01 ; 8.6% vs 0% des sans IRA, p=0.03 ; 42.9% vs 21.6% des sans IRA, p=0.04). Enfin, la présence de signes de déshydratation était associée à une élévation du risque d'IRA (17.1% vs 1.4% sans IRA, $p=4.10^{-3}$), comme la tendance à

l'hypotension artérielle systolique initiale (médiane à 113 vs 125 mmHg dans le groupe sans IRA, $p=1.10^{-3}$).

A contrario, le diabète et l'isolement, facteurs de risque d'IRA dans notre population totale, n'étaient pas associés à un risque plus élevé de développer une IRA chez les ≤65 ans comme chez les >65 ans pris indépendamment. De même, il n'y avait plus de distinction entre les étiologies traumatiques ou médicales dans ces groupes d'âge.

Tableau 5. Survenue d'IRA selon les 2 classes d'âge – analyse univariée

	≤ 65 ans *n*=109					**> 65 ans** *n*=251				
	IRA *n*=35		**Pas d'IRA** *n*=74		*p*	**IRA** *n*=174		**Pas d'IRA** *n*=77		*p*
Sexe masculin, *n* (%)	25	(71.4)	57	(77.0)	*0.65*	80	(46.0)	32	(41.6)	*0.58*
Comorbidités, *n* (%)										
HTA	15	(42.9)	6	(8.1)	*$<10^{-3}$*	130	(74.1)	40	(51.9)	*1.10^{-3}*
Diabète	6	(17.1)	5	(6.8)	*0.17*	32	(18.4)	10	(13.0)	*0.36*
IRC	4	(11.4)	0	(0)	*0.01*	25	(14.4)	1	(1.3)	*1.10^{-3}*
Cardiopathie	3	(8.6)	4	(5.4)	*0.68*	77	(44.3)	21	(27.3)	*0.01*
Chutes répétées	3	(8.6)	4	(5.4)	*0.68*	47	(27.0)	33	(42.9)	*0.02*
Dénutrition, *n* (%)	8	(22.9)	9	(12.2)	*0.17*	44	(25.3)	19	(24.7)	*1.00*
Isolement, *n* (%)	17	(48.6)	25	(33.8)	*0.15*	140	(80.5)	56	(72.7)	*0.19*
Iatrogénie, *n* (%)	19	(54.3)	23	(31.1)	*0.03*	140	(80.5)	48	(62.3)	*4.10^{-3}*
Statine	6	(17.1)	8	(10.8)	*0.37*	40	(23.0)	16	(20.8)	*0.75*
NL	7	(20.0)	16	(21.6)	*1.00*	19	(10.9)	8	(10.4)	*1.00*
IEC	8	(22.9)	0	(0)	*$<10^{-3}$*	44	(25.3)	16	(20.8)	*0.52*
ARA II	5	(14.3)	2	(2.7)	*0.03*	43	(24.7)	10	(13.0)	*0.04*
Diurétique	6	(17.1)	2	(2.7)	*0.01*	79	(45.4)	15	(19.5)	*$<10^{-3}$*
Metformine	4	(11.4)	1	(1.4)	*0.04*	9	(5.2)	4	(5.2)	*1.00*
Etiologie, *n* (%)										
- Traumatique	12	(34.3)	15	(20.3)	*0.15*	141	(81.0)	67	(87.0)	*0.28*
Gde traumatologie	4	(11.4)	8	(10.8)	*1.00*	2	(1.1)	2	(2.6)	*0.59*
Chute	11	(31.4)	14	(18.9)	*0.08*	146	(83.9)	66	(85.7)	*0.30*
- Médicale	19	(54.3)	48	(64.9)	*0.30*	30	(17.2)	8	(10.4)	*0.19*
Ischémie	0	(0)	1	(1.4)	*1.00*	5	(2.9)	4	(5.2)	*0.46*
Intoxication	6	(17.1)	18	(24.3)	*0.47*	2	(1.1)	3	(3.9)	*0.17*
A. musculaire	8	(22.9)	32	(43.2)	*0.06*	1	(0.6)	0	(0)	*1.00*
Myosite	0	(0)	3	(4.1)	*0.55*	0	(0)	0	(0)	*NS*
Infection	7	(20.0)	3	(4.1)	*0.01*	15	(8.6)	2	(2.6)	*0.10*
DMV	3	(8.6)	0	(0)	*0.03*	3	(1.7)	0	(0)	*0.56*
Station au sol >1h	15	(42.9)	16	(21.6)	*0.04*	152	(87.4)	65	(84.4)	*0.55*
Délai de PEC, *n (%)*					*0.18*					*3.10^{-3}*
<12h	14	(40.0)	32	(43.3)		21	(12.1)	24	(31.2)	
12-24h	4	(11.4)	18	(24.3)		103	(59.2)	40	(51.9)	
24-72h	10	(28.6)	18	(24.3)		41	(23.5)	11	(14.3)	
>72h	7	(20.0)	6	(8.1)		9	(5.2)	2	(2.6)	
Clinique à T_0, *n (%)*										
SF rhabdomyolyse	6	(17.1)	10	(13.5)	*0.77*	8	(4.6)	3	(3.9)	*1.00*
Impact/appui	16	(45.7)	23	(31.1)	*0.20*	97	(55.8)	54	(70.1)	*0.04*
Déshydratation	6	(17.1)	1	(1.4)	*4.10^{-3}*	46	(26.4)	12	(15.6)	*0.07*
TAS*, *mmHg*	113	[109-130]	125	[118-137]	*1.10^{-3}*	130	[112-146]	133	[119-150]	*0.16*
Fc*, *bpm*	92	[85-107]	90	[78-102]	*0.27*	84	[74-97]	84	[71-96]	*0.53*

Tableau 5 (suite).

	≤ 65 ans *n*=109					**> 65 ans** *n*=251				
	IRA *n*=35		**Pas d'IRA** *n*=74		*p*	**IRA** *n*=174		**Pas d'IRA** *n*=77		*p*
Biologie*										
CPK initial, *UI/L*	3122	[1818-5983]	2680	[1507-4771]	*0.31*	2296	[1534-4695]	1734	[1211-2928]	6.10^{-3}
Pic de CPK, *UI/L*	4230	[1913-6782]	2680	[1534-4771]	*0.05*	2474	[1652-5092]	1954	[1258-2978]	2.10^{-3}
Créatinine, *µmol/L*	141	[114-191]	73	[63-85]	$<10^{-4}$	120	[95-182]	69	[57-80]	$<10^{-4}$
Urée, *mmol/L*	10.3	[7-18.4]	4.8	[3.5-6]	$<10^{-4}$	13.5	[9.3-19.7]	7.4	[5.5-9.9]	$<10^{-4}$
Bicar, *mmol/L*	21	[15-24]	24	[23-27]	$<10^{-4}$	23	[21-25]	25	[23-26]	2.10^{-4}
Protidémie, *g/L*	76	[71-81]	77	[70-79]	*0.46*	74	[69-78]	72	[69-77]	*0.34*
Hématocrite	0.40	[0.34-0.45]	0.41	[0.38-0.44]	*0.47*	0.40	[0.35-0.44]	0.40	[0.38-0.44]	*0.16*
CRP, *mg/L*	103	[8-179]	0	[0-20]	$<10^{-4}$	91	[36-150]	35	[13-80]	$<10^{-4}$
GB, *G/L*	12.1	[8.7-16.9]	10.3	[8-13.4]	*0.03*	13.3	[9.6-16.9]	11.9	[9-14.5]	*0.03*

** : médiane [IQR]*

NL : neuroleptiques ; PEC : prise en charge ; SF : signes fonctionnels ; TAS : tension artérielle systolique ; Fc : fréquence cardiaque ; Bpm : battements par minute ; Bicar : bicarbonates ; CRP : protéine C réactive ; GB : globules blancs

6. Facteurs de sur-risque d'IRA chez les plus de 65 ans

En analyse multivariée (Tableau 6), l'antécédent d'hypertension artérielle (OR 2.02, p=0.03) était associé à un sur-risque d'IRA pour les plus de 65 ans.

Le délai de prise en charge tendait à être un facteur aggravant spécifique à cette catégorie d'âge (OR 1.8, p=0.05).

Le risque d'IRA augmentait également au regard de l'âge croissant (OR 1.06 [1.03-1.08], $p<10^{-3}$), se majorant de 6% par an. Cette aggravation du risque par année d'âge était stable dans le temps (Figure 4).

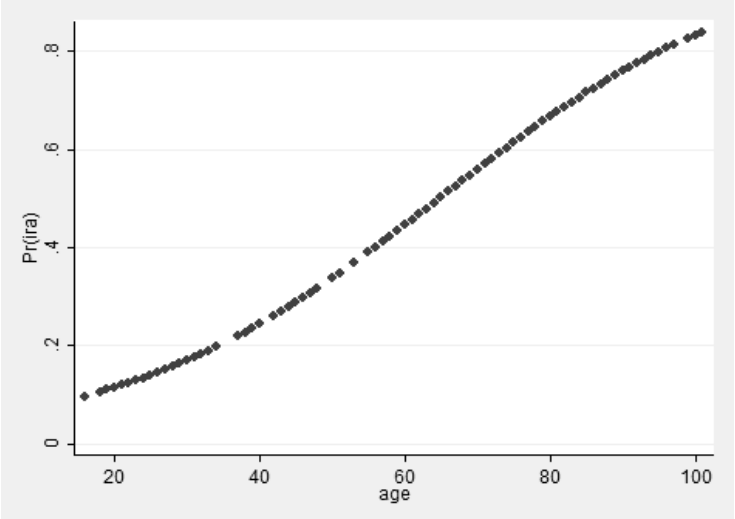
L'âge limite à partir duquel le risque d'IRA était majoré a été évalué à 62 ans (Sensibilité 0.89, Spécificité 0.46).

Tableau 6. Analyse multivariée des facteurs de sur-risque d'IRA, chez les plus de 65 ans

	Odds Ratio	IC 95%	P-value
HTA	2.02	[1.5-4.6]	0.03
Cardiopathie	1.7	[0.8-2.7]	0.12
Isolement	1.15	[0.7-2.4]	0.44
Iatrogénie	1.4	[0.8-2.4]	0.71
Délai de prise en charge	1.8	[1.0-1.9]	0.05

Figure 4.

Evolution de la probabilité d'IRA en fonction de l'âge



7. Complications et devenir des patients

Parmi tous les patients qui présentaient une IRA, 67.5% avaient bénéficié d'une hydratation IV aux urgences (vs 37.7% des sans IRA, $p<10^{-3}$) et 11% d'un remplissage par sérum physiologique (vs 2.6% des sans IRA, $p=4.10^{-3}$). Ces différences significatives étaient également perçues dans les deux catégories d'âge (Tableau 7).

La majorité des patients avec IRA était hospitalisée : en secteur conventionnel (90.9%), en réanimation (9.1%) puis en UHCD (5.7%) ; alors que les patients sans IRA étaient davantage orientés vers un retour à domicile (35.1% vs 4.8% du groupe IRA, $p<10^{-3}$). Cette distinction était superposable dans les sous-groupes d'âge. La médiane de la durée totale du séjour hospitalier n'était pas statistiquement modifiée par la présence d'IRA, sauf chez les moins de 65 ans où la survenue d'une IRA augmentait le temps d'hospitalisation globale (médiane à 11 jours vs 6 jours sans IRA, p=0.04).

Quant aux complications, elles s'intéressaient aux séquelles rénales à moyen et long terme. Parmi les patients ayant présenté une IRA, 45 ont développé une IRC (24.9%) ; 6 patients ≤65 ans et 39 patients >65 ans. Parmi eux, 2 ont nécessité un recours chronique à l'EER, tous âgés de plus de 65 ans. Il y a eu 11 réadmissions précoces liées à la rhabdomyolyse dont 8 présentaient initialement une IRA, sans influence évidente de l'âge.

Le taux de mortalité à 28 jours était de 7.8% dans notre population, majoré en présence d'IRA (12% dans le groupe IRA vs 2% sans IRA, $p<10^{-3}$). Il y a eu 32 décès hospitaliers, soit une mortalité globale de 12.3%, en majorité des sujets >65 ans avec IRA (29 patients). Le délai médian de survenue du décès n'était pas statistiquement différent selon la présence ou non d'IRA, et ce dans les deux classes d'âge.

Tableau 7. Complications et devenir des patients

	Total *n*=360					**≤ 65 ans** *n*=109					**> 65 ans** *n*=251				
	IRA *n*=209		**Pas d'IRA** *n*=151		*p*	**IRA** *n*=35		**Pas d'IRA** *n*=74		*p*	**IRA** *n*=174		**Pas d'IRA** *n*=77		*p*
TTT entrepris, *n* (%)															
Hydratation IV	141	(67.5)	57	(37.7)	$<10^{-3}$	23	(65.7)	22	(29.7)	1.10^{-3}	118	(67.8)	35	(45.5)	1.10^{-3}
Remplissage	23	(11.0)	4	(2.6)	4.10^{-3}	8	(22.9)	1	(1.4)	$<10^{-3}$	15	(8.6)	3	(3)	*0.29*
Orientation															
RAD	10	(4.8)	53	(35.1)	$<10^{-3}$	4	(11.4)	34	(45.9)	$<10^{-3}$	6	(3.4)	19	(24.7)	$<10^{-3}$
Réanimation	19	(9.1)	6	(4.0)	*0.09*	10	(28.6)	4	(5.4)	2.10^{-3}	9	(5.2)	2	(2.6)	*0.51*
UHCD	12	(5.7)	15	(9.9)	*0.16*	3	(8.6)	10	(13.5)	*0.54*	9	(5.2)	5	(6.5)	*0.77*
Hospit conventionnelle	190	(90.9)	94	(61.6)	$<10^{-3}$	29	(82.9)	36	(48.6)	1.10^{-3}	161	(92.5)	57	(74)	$<10^{-3}$
Séjour total*, *j*	10	[5-18]	9	[3-16]	*0.12*	11	[6-22]	6	[2-12]	*0.04*	10	[5-18]	11.5	[7-18]	*0.47*
Complications, *n* (%)															
IRC	45	(24.9)	1	(0.7)	$<10^{-3}$	6	(17.1)	0	(0)	1.10^{-3}	39	(22.4)	1	(1.3)	$<10^{-3}$
EER chronique	2	(1.0)	0	(0)	*0.51*	0	(0)	0	(0)	*NS*	2	(1.1)	0	(0)	*1.00*
Réadmission	8	(3.8)	3	(2.0)	*0.37*	0	(0)	1	(1.4)	*1.00*	8	(4.6)	2	(2.6)	*0.73*
Décès hospitalier.	29	(13.9)	3	(2.0)	$<10^{-3}$	0	(0)	1	(1.4)	*1.00*	29	(16.7)	2	(2.6)	1.10^{-3}
Survenue*, *j*	6	[2-23]	12	[8-15]	*0.72*	0	(0)	12	[12]	*NS*	6	[2-23]	10.5	[7-14]	*0.87*
Mortalité à J28	25	(12)	3	(2.0)	$<10^{-3}$	0	(0)	1	(1.4)	1.00	25	(14.4)	2	(2.6)	$<10^{-3}$

** : médiane (IQR)*

TTT : traitement ; IV : intraveineuse ; RAD : retour à domicile

DISCUSSION

1/ Résultats principaux

Notre étude a mis en évidence des facteurs de sur-risque d'IRA propres aux plus de 65 ans. Un antécédent d'hypertension artérielle (OR 2.02, p=0.03) était associé à un sur-risque d'IRA chez ces sujets, en comparaison au groupe ≤65 ans. Le délai de prise en charge tendait également à être aggravant (OR 1.8, p=0.05). La pondération du sur-risque d'IRA était cependant essentiellement basée sur l'âge. Le risque d'IRA se majorait de 6% par an (OR 1.06, $p<10^{-3}$) avec le vieillissement. Bien que peu nombreux, ces facteurs de sur-risque soulignent la vulnérabilité des sujets vieillissants.

Nous pensions que les plus de 65 ans s'avéreraient plus fragiles, car davantage exposés aux comorbidités, à la iatrogénie et à l'isolement social. C'est ce que nous constations en observant notre population initiale et la répartition des antécédents entre les deux catégories d'âge (Tableau 1). Néanmoins, le sur-risque d'IRA paraissait principalement lié à l'âge et peu aux comorbidités prises indépendamment.

Le délai de prise en charge était évoqué comme un facteur de risque d'IRA [5]. Dans notre étude, il était plus important chez les plus de 65 ans avec un délai souvent au-delà des 24 premières heures. Ceci peut s'expliquer par un isolement social plus fréquent de ces patients (78.1% vs 38.5% des ≤65 ans, $p<10^{-3}$) qui retarde l'alerte des secours.

La difficulté est cependant de définir une limite d'âge à partir de laquelle le sujet est considéré comme vulnérable. Notre étude estimait une majoration du risque d'IRA dès 62 ans (Se 0.89, Sp 0.46) en cas de rhabdomyolyse. Brown et al. avaient choisi un cut off d'âge à 55 ans (OR 3.2 [2.2-4.8]) [7].

Les patients de notre étude étaient âgés de 16 à 101 ans, avec une médiane de 81 ans. Cette population était donc vieillissante au regard des publications antérieures qui concernaient une population jeune, excluant parfois clairement les plus de 65 ans [11].

Nous nous sommes heurtés également à l'absence de définition internationale standardisée du sujet âgé. Les Nations Unies s'accordent sur l'âge de 60 ans, tandis que l'OMS fixe la limite à 65 ans [12]. En France, on évoque le « quatrième âge » dès 80 ans et les études de Santé Publique faisant référence s'intéressent aux sujets âgés dès lors qu'ils ont plus de 75 ans. Nous avons établi la limite discutable du sujet âgé à 65 ans, en référence à la définition OMS.

Nos résultats principaux étaient par ailleurs comparables aux données de la littérature. Dans notre série, 58.1% des patients ont développé une IRA. Le taux d'IRA compliquant une rhabdomyolyse est variable de 10 à 40% selon les études. Ward et al. en 1988 [2] montraient 16.5% d'IRA pour 157 étiologies mixtes, 33% pour Boles et al. dans leur série de 100 patients non traumatisés [5] et jusqu'à 52% après tremblement de terre pour Oda et al. en 1997 [13]. Notre étude ciblait les cas de rhabdomyolyses hospitalisés, avec une médiane d'âge nous l'avons vue élevée (81 ans), ce qui pourrait expliquer notre prévalence relativement importante d'IRA.

Le recours à l'EER restait faible dans notre série avec seulement 4 cas (1.1%), au regard des 5% de la série de Brown et al. [7]. Cependant, notre population était nettement différente en termes d'âge et de comorbidités.

La mortalité à 28 jours était de 7.8% et la mortalité hospitalière globale de 12.3% sur notre période d'évaluation. Brown et al. en 2004 rapportaient 16% de décès parmi leur cohorte de 1771 patients traumatisés [7]. L'augmentation de la mortalité associée à la survenue d'IRA était marquée dans notre population, passant de 2 à 12%. Celle de Brown et al. se majorait de 13 à 39% en cas d'IRA. Ce constat était d'autant plus prononcé chez les plus de 65 ans qui représentaient 90% des décès hospitaliers.

En ce qui concerne plus largement les facteurs prédictifs d'IRA, ils sont bien décrits depuis les années 1980. Leur étude nous permet de mieux appréhender ce qui fragilise le sujet, et ce d'autant plus qu'il est âgé.

Le terrain est pourvoyeur d'IRA selon la SFAR [14]. En 2002, celle-ci montrait qu'en péri-opératoire le diabète, l'alcoolisme, la iatrogénie et la notion de myopathie augmentaient la survenue d'IRA. Brown et al. en 2004 [7] y ajoutaient le sexe masculin (OR 2.2 [1.4-3.6]) et l'IMC >30 kg/m² (OR 1.5 [1.1-2.1]). Dans notre série, aucun antécédent de myopathie n'a été relevé. Les comorbidités davantage présentes chez les sujets âgés (IRC, cardiopathie, chutes à répétition, dénutrition) n'étaient, pour la plupart, pas pour autant des facteurs de sur-risque indépendants d'IRA.

La fréquence d'IRA varie aussi selon l'étiologie de la rhabdomyolyse. Nos taux de complications étaient similaires à ceux de la littérature [14] : 65% des rhabdomyolyses traumatiques ont développé une IRA (vs 31 à 52% publiés) et 46.7% des origines médicales (vs 10 à 35% publiés). Dans notre série, l'orientation des plus de 65 ans se faisait en majorité en Traumatologie du fait de l'origine à 82.9% traumatique de leurs rhabdomyolyses. Contrairement à ce que nous pouvions attendre, le sujet âgé chuteur n'était pas plus à risque d'IRA que le sujet jeune chuteur. La iatrogénie était peu observée, avec 1 cas d'élévation des CPK liée à la prise récente de statines chez un patient de moins de 65 ans qui n'a pas développé d'IRA par la suite. D'autres étiologies décrites [8] n'ont pas ou peu été observées ici : syndromes malins des neuroleptiques, variations extrêmes de température corporelle, hypokaliémies.

La symptomatologie initiale peut aussi orienter sur la survenue d'IRA, selon une étude chinoise récente (OR de l'hématurie à 9.9, p=0.002) [11]. La description des myalgies était faible dans notre série, notifiée dans seulement 7.7% des dossiers (*n*=27). La présence d'une hypotension artérielle systolique, reflet d'un état de déshydratation, de

sepsis ou de choc, favoriserait le développement d'une IRA par l'hypovolémie et l'acidose associées [2]. Nous ne retrouvons pas ces résultats, peut-être par manque de puissance de notre étude ou par un nombre de données manquantes important. L'état de déshydratation n'était pas systématiquement relevé dans les dossiers et son absence clinique rarement notifiée.

Chen et al. confirmaient également l'importance des paramètres biologiques associés [11], déjà suggérés par Ward et al. en 1988 [2]. Le taux de leucocytes, l'urée, la créatinine, la kaliémie et la myoglobinémie initiaux étaient associés à un risque plus élevé d'IRA. Ces résultats étaient partiellement observés dans notre étude. Cependant, le caractère prédictif du taux de CPK et notamment de son pic reste discuté. Ward et al. [2] et Smoszna et al. [15] affirmaient que le taux de CPK sérique était corrélé à la survenue d'IRA et au recours à l'EER. Adnet et al. s'y opposaient sauf pour des concentrations extrêmes de CPK >15000 UI/L [16]. Notre étude constatait ce lien, sans sur-risque pour les plus de 65 ans. Nos dispersions n'étaient pour autant pas si prononcées : seulement 20 patients (5.5% de notre population) avaient des taux de CPK >15000 UI/L, dont 12 étaient dans le groupe >65 ans. Nous étions par là-même surpris de la prévalence élevée d'IRA, face à une majorité de taux pic <10000UI/L (324 patients, soit 90%). Le pic sérique a probablement été sous évalué, avec des dosages faits trop tôt ou au contraire trop tard dans la prise en charge, par rapport au zénith plasmatique. D'autre part, les taux de CPK apparaissaient plus faibles chez les patients de plus de 65 ans de notre série, par rapport aux ≤65 ans (Figure 2). La dénutrition, davantage présente chez ces sujets vieillissants (25.1% vs 15.6%, p=0.05), peut expliquer ce constat. Enfin, il nous semble que les taux de CPK et de myoglobine sériques soient davantage des marqueurs de sévérité que des critères prédictifs d'IRA.

Quant à l'urée initiale, elle était significativement plus élevée dans le groupe >65 ans (médiane à 13.3 vs 8.9 mmol/L dans le groupe ≤65 ans, $p<10^{-4}$). Elle pouvait être reliée

à une part d'IRA fonctionnelle, reflétant la déshydratation. Cependant, ni la déshydratation ni l'urée plasmatique à l'entrée n'étaient identifiées comme des facteurs de sur-risque d'IRA chez les plus de 65 ans.

Enfin, Brown et al. avaient constaté un risque cumulatif d'IRA. La prévalence serait multipliée par 5 en cas d'association de facteurs de risque tels que l'âge >55 ans, le sexe masculin, un IMC >30 kg/m², un taux de CPK >5000 UI/L et un score de sévérité traumatique ISS >16 [7].

En ce qui concerne l'évolution des patients, nous avons observé une variabilité dans le traitement entrepris. L'hydratation IV était initiée aux urgences pour 55% des patients. Cependant, son influence sur la survenue d'IRA n'a pas été analysée, car dans une majorité des cas les patients bénéficiaient d'une perfusion dans les services d'hospitalisation, et ce d'autant plus qu'ils souffraient d'IRA. Ceci a donc pu modifier le développement de l'IRA dans les 72 premières heures. La forte proportion d'hydratation IV comparée aux 31.4% de rhabdomyolyses mentionnées dans les dossiers met toutefois en avant l'attitude précautionneuse des urgentistes qui optimisaient la prévention chez des sujets probablement identifiés comme fragiles.

Quant aux séquelles rénales, la survenue d'IRC (46 cas soit 12.8%) a pu être majorée par la difficulté d'évaluation initiale de la fonction rénale de certains patients, avec parfois la méconnaissance d'une IRC préexistante. L'apparition d'une IRC suite à l'épisode de rhabdomyolyse dans le groupe sans IRA renforce cette hypothèse.

2/ Limites de l'étude

Notre étude étant basée sur l'analyse rétrospective de dossiers, elle possède les limites et biais inhérents à cette méthodologie. Toutefois, la sélection de dossiers s'est voulue exhaustive et systématique, à partir de dosages de CPK >1000 UI/L. Ainsi, nous avons limité les biais de sélection.

Toutefois, elle concernait uniquement les patients pris en charge aux urgences et dans une phase précoce. Les rhabdomyolyses ambulatoires n'étaient pas étudiées. Les patients réadmis dans un autre établissement en cas de complications n'étaient pas non plus identifiés. Ces données sont difficiles à recueillir en analyse rétrospective. Une grande part de la morbi-mortalité était estimée selon la notification de venues ultérieures au CHU de Grenoble dans les dossiers informatisés. La mortalité à 28 jours a donc été sous-estimée, concernant notamment les décès à domicile.

D'autre part, l'IRA pouvant survenir de façon décalée à l'épisode de rhabdomyolyse, elle a pu être méconnue. Effectivement, nous n'avons pas évalué de façon exhaustive la proportion de patients sortis trop tôt de l'hôpital et ayant développé des complications secondaires à la rhabdomyolyse.

Quant à l'évolution hospitalière et à la survenue de complications cardiovasculaires ou hydroélectrolytiques, elles n'ont pas été retransmises. Nous nous sommes concentrés sur l'IRA, complication principale de la rhabdomyolyse.

Par ailleurs, la saisie rétrospective des données a limité les paramètres d'étude. Nous avons observé un taux élevé de données manquantes concernant des critères pourtant identifiés comme prédictifs d'IRA. Le poids, l'hématurie, l'acide urique et la myoglobinémie n'ont pas pu être étudiés. Les variables avec plus de 30% de données manquantes ont été retirées des analyses. Seuls 71 dossiers comportaient un dosage de myoglobinémie. L'absence de données concernait aussi certaines analyses biologiques

qui n'étaient pas réalisées en pratique au CHU de Grenoble (recherche de myoglobinurie, calcul systématique du débit de filtration glomérulaire (DFG)).

La fonction rénale de base de chaque patient était difficile à évaluer, en particulier la connaissance d'une IRC préexistante. La définition de l'IRA avait été établie au préalable et fixée consensuellement à une augmentation de plus de 25% de la créatininémie par rapport à son état basal. Elle se voulait fiable et reproductible. Le score de RIFLE, utilisé couramment en réanimation pour classifier le degré d'IRA et le risque rénal dans une population variable [9], était tout de même difficile à appliquer dans notre cohorte. Ainsi la gradation de l'intensité de l'IRA n'a pas été réalisée ici.

Enfin notre série manquait de puissance avec des effectifs en sous-groupes parfois limités. La iatrogénie très peu représentée des fibrates (n=5) et des AINS (n=11) n'a pas été retranscrite ; les cas anecdotiques (n<5) de brûlures ou d'immobilisations postopératoires non plus.

Quant au caractère monocentrique de notre étude, il limite l'extrapolation des résultats. Notre cohorte tendait tout de même à améliorer la représentativité. L'effectif de 360 patients était non négligeable, au regard de cohortes récentes parfois limitées [4,11]. De plus, elle concernait toutes les étiologies de rhabdomyolyse, médicales et traumatiques.

3/ Perspectives

Les facteurs de sur-risque d'IRA chez les plus de 65 ans mis en évidence par notre étude sont peu nombreux. Ils font partie de ceux identifiés pour la population générale, mais insistent sur la vulnérabilité des sujets âgés. Le caractère rétrospectif et le nombre limité de sujets a probablement restreint l'identification de ces facteurs prédictifs. Une analyse plus exhaustive et notamment prospective serait intéressante. La découpe des sous-groupes d'âge pourrait également être affinée, avec une distinction des plus ou moins de 75 ans, au regard des « old old » définis par l'OMS [12].

Par ailleurs, l'enjeu de la prise en charge des rhabdomyolyses aux urgences est la reconnaissance et l'anticipation des situations à risque de complications, afin d'adapter l'orientation, le traitement et le suivi des patients exposés. Le tableau clinique de rhabdomyolyse, même compliqué d'IRA, est souvent pauvre [1]. Il n'en reste pas moins susceptible de menacer le pronostic vital. Les facteurs prédictifs identifiés sensibilisent à ces situations évolutives. Il faut être vigilants et rechercher la rhabdomyolyse et ses complications en contextes évocateurs. Dans notre étude, seulement 31.4% des dossiers énonçaient clairement le diagnostic de rhabdomyolyse. Celui-ci était toutefois davantage signalé chez les plus de 65 ans, paraissant peut-être plus fragiles. Poser le diagnostic de rhabdomyolyse est un premier pas dans la prise en charge. La présence de facteurs prédictifs devrait nous y aider.

Concernant les traitements et les bénéfices d'une prévention de l'IRA, il y a peu de consensus. L'hyperhydratation à visée eu- voire hypervolémique et la diurèse forcée alcaline sont discutées [7]. Toutefois, les experts s'accordent sur l'importance d'une prise en charge précoce et agressive des patients [1].

Dans cette lignée, Ward et al. avaient tenté d'établir un score prédictif de survenue d'IRA [2], peu utilisé en pratique aux urgences. Un score pronostic peut effectivement aider à détecter ces situations fragiles au plus tôt et établir une surveillance rapprochée.

Enfin, au regard des facteurs prédictifs connus, il parait important de faire figurer dans chaque dossier le poids du patient et l'estimation de sa fonction rénale (DFG).

La rhabdomyolyse survient souvent sur des terrains déjà fragilisés. L'enjeu est donc à terme de limiter la morbi-mortalité de ces situations évolutives par leur reconnaissance et leur prise en charge précoces. L'âge croissant, l'hypertension artérielle et le délai de prise en charge doivent renforcer la surveillance des sujets âgés souffrant de rhabdomyolyse.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : CLOT Sandrine

TITRE : **Facteurs de sur-risque d'insuffisance rénale aigue chez les plus de 65 ans présentant une rhabdomyolyse aux urgences**

CONCLUSION :

L'insuffisance rénale aigüe (IRA) est une complication fréquente de la rhabdomyolyse pouvant menacer le pronostic vital. Elle est survenue chez 58.1% des patients de notre étude, dont la médiane d'âge était de 81 ans. La mortalité de 7.8% était majorée en présence d'IRA (12% versus 2% sans IRA). Peu de critères prédictifs publiés dans la littérature concernaient les sujets âgés. Notre étude a mis en évidence des facteurs de sur-risque d'IRA propres aux plus de 65 ans. L'hypertension artérielle était associée à une majoration du risque d'IRA chez ces patients (OR 2.02, p=0.03). Le délai de prise en charge tendait également à être aggravant (OR 1.8, p=0.05). Le risque d'IRA augmentait avec l'âge, de 6% par an (OR 1.06, $p<10^{-3}$). Ces critères prédictifs insistent sur la fragilité combinée des plus de 65 ans. La rhabdomyolyse nécessite une reconnaissance précoce afin de prévenir sa morbi-mortalité par une orientation et une surveillance adaptées.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 24/09/2014

LE DOYEN

J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

Mme le Pr Françoise CARPENTIER

C.H.U. de GRENOBLE
Hôpital A. MICHALLON
Service d'Accueil et d'Urgences Médicales
Professeur CARPENTIER Françoise
Chef de Service
Tél. 04 76 76 59 31
Fax 04 76 76 57 80

REFERENCES

1. Kienlen J. Rhabdomyolyse. Elsevier Masson SAS; 2007. p. 469‑76.

2. Ward M. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. Arch Intern Med. juill 1988;148(7):1553‑7.

3. Bywaters E, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. Br Med J (Clin Res). 1941;427‑32.

4. De Meijer A. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. juill 2003;29(7):1121‑5.

5. Boles J, Garo B, Garre M. Rhabdomyolyses non traumatiques: étude prospective de 100 cas en 3 ans. Réanim Soins Intens Med Urg. 1988;(4):9‑15.

6. Huerta-Alardin A, Varon J, Marik P. Bench-to-bedside review : rhabdomyolysis ; an overview for clinicians. Crit Care. avr 2005;9(2).

7. Brown C, Rhee P, Chan L, Evans K. Preventing Renal Failure in Patients with Rhabdomyolysis: Do Bicarbonate and Mannitol Make a Difference? J TraUma Inj Infect Crit Care Med. 2004;

8. Bollaert P-E, Frisoni A, Service de Réanimation, CHU Nancy. Les Rhabdomyolyses. MAPAR; 1997.

9. Bellomo R. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 24 mai 2004;8(4):R204.

10. Stengel B, Simon P. Néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale. Inserm; 1997.

11. Chen C-Y. Clinical factors in predicting acute renal failure caused by rhabdomyolysis in ED. Am J Emerg Med. mars 2013;(31):1062‑6.

12. WHO | Definition of an older or elderly person [Internet]. WHO. [cité 20 sept 2014]. Disponible sur: http://www.who.int/healthinfo/survey

13. Oda, J. et al. Analysis of 372 patients with crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. J Trauma. 1997;(42):470‑5.

14. Lebuffe G, Lagandre S, Vallet B. Rhabdomyolyse périopératoire; Conférences d'actualisation; SFAR. Elsevier Masson SAS; 2002.

15. Smoszna J, Pietrzak B, Wańkowicz Z. Acute kidney failure in the course of rhabdomyolysis with hemodialysis in personal material from 1995-1999. Pol Merkur Lek. déc 200apr. J.-C.;

16. Adnet et al. Rhabdomyolyses. SFAR, Conférences d'actualisation; 39ème congrès national d'Anesthésie-Réanimation. 1997.

LISTE DES PU-PH

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
UFR DE MEDECINE DE GRENOBLE
Domaine de La Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : **M. le Pr Jean Paul ROMANET**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	**ALBALADEJO Pierre**	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	**APTEL Florent**	Ophtalmologie
PU-PH	**ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine**	chirurgie générale
PU-PH	**BACONNIER Pierre**	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	**BAGUET Jean-Philippe**	Cardiologie
PU-PH	**BALOSSO Jacques**	Radiothérapie
PU-PH	**BARRET Luc**	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	**BAUDAIN Philippe**	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	**BEANI Jean-Claude**	Dermato-vénéréologie
PU-PH	**BENHAMOU Pierre Yves**	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	**BERGER François**	Biologie cellulaire
PU-PH	**BETTEGA Georges**	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	**BOISSET Sandrine**	Agents infectieux
PU-PH	**BONAZ Bruno**	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	**BONNETERRE Vincent**	Médecine et santé au travail
PU-PH	**BOSSON Jean-Luc**	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	**BOTTARI Serge**	Biologie cellulaire
PU-PH	**BOUGEROL Thierry**	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	**BOUILLET Laurence**	Médecine interne
MCU-PH	**BOUZAT Pierre**	Réanimation
PU-PH	**BRAMBILLA CHRISTIAN**	Pneumologie
PU-PH	**BRAMBILLA Elisabeth**	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	**BRENIER-PINCHART Marie Pierre**	Parasitologie et mycologie
PU-PH	**BRICAULT Ivan**	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	**BRICHON Pierre-Yves**	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	**BRIOT Raphaël**	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	**CAHN Jean-Yves**	Hématologie
MCU-PH	**CALLANAN-WILSON Mary**	Hématologie, transfusion
PU-PH	**CARPENTIER Françoise**	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	**CARPENTIER Patrick**	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	**CESBRON Jean-Yves**	Immunologie
PU-PH	**CHABARDES Stephan**	Neurochirurgie
PU-PH	**CHABRE Olivier**	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

PU-PH	**CHAFFANJON Philippe**	Anatomie
PU-PH	**CHAVANON Olivier**	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
PU-PH	**CHIQUET Christophe**	Ophtalmologie
PU-PH	**CHIROSSEL Jean-Paul**	Anatomie
PU-PH	**CINQUIN Philippe**	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	**COHEN Olivier**	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	**COUTURIER Pascal**	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	**CRACOWSKI Jean-Luc**	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	**DE GAUDEMARIS Régis**	Médecine et santé au travail
PU-PH	**DEBILLON Thierry**	Pédiatrie
MCU-PH	**DECAENS Thomas**	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	**DEMATTEIS Maurice**	Addictologie
PU-PH	**DEMONGEOT Jacques**	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	**DERANSART Colin**	Physiologie
PU-PH	**DESCOTES Jean-Luc**	Urologie
MCU-PH	**DETANTE Olivier**	Neurologie
MCU-PH	**DIETERICH Klaus**	Génétique et procréation
MCU-PH	**DUMESTRE-PERARD Chantal**	Immunologie
PU-PH	**ESTEVE François**	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	**EYSSERIC Hélène**	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	**FAGRET Daniel**	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	**FAUCHERON Jean-Luc**	chirurgie générale
MCU-PH	**FAURE Julien**	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	**FERRETTI Gilbert**	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	**FEUERSTEIN Claude**	Physiologie
PU-PH	**FONTAINE Éric**	Nutrition
PU-PH	**FRANCOIS Patrice**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	**GARBAN Frédéric**	Hématologie, transfusion
PU-PH	**GAUDIN Philippe**	Rhumatologie
PU-PH	**GAVAZZI Gaétan**	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	**GAY Emmanuel**	Neurochirurgie
MCU-PH	**GILLOIS Pierre**	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	**GODFRAIND Catherine**	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	**GRAND Sylvie**	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	**GRIFFET Jacques**	Chirurgie infantile
MCU-PH	**GUZUN Rita**	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	**HALIMI Serge**	Nutrition
PU-PH	**HENNEBICQ Sylviane**	Génétique et procréation
PU-PH	**HOFFMANN Pascale**	Gynécologie obstétrique
PU-PH	**HOMMEL Marc**	Neurologie

PU-PH	**JOUK Pierre-Simon**	Génétique
PU-PH	**JUVIN Robert**	Rhumatologie
PU-PH	**KAHANE Philippe**	Physiologie
PU-PH	**KRACK Paul**	Neurologie
PU-PH	**KRAINIK Alexandre**	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	**LABARERE José**	Département de veille sanitaire
PU-PH	**LANTUEJOUL Sylvie**	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	**LAPORTE François**	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	**LARDY Bernard**	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	**LARRAT Sylvie**	Bactériologie, virologie
MCU-PH	**LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine**	Physiologie
PU-PH	**LECCIA Marie-Thérèse**	Dermato-vénéréologie
PU-PH	**LEROUX Dominique**	Génétique
PU-PH	**LEROY Vincent**	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	**LETOUBLON Christian**	chirurgie générale
PU-PH	**LEVY Patrick**	Physiologie
MCU-PH	**LONG Jean-Alexandre**	Urologie
PU-PH	**MACHECOURT Jacques**	Cardiologie
PU-PH	**MAGNE Jean-Luc**	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	**MAIGNAN Maxime**	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	**MAITRE Anne**	Médecine et santé au travail
MCU-PH	**MALLARET Marie-Reine**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	**MARLU Raphaël**	Hématologie, transfusion
MCU-PH	**MAUBON Danièle**	Parasitologie et mycologie
PU-PH	**MAURIN Max**	Bactériologie - virologie
MCU-PH	**MCLEER Anne**	Cytologie et histologie
PU-PH	**MERLOZ Philippe**	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	**MORAND Patrice**	Bactériologie - virologie
PU-PH	**MOREAU-GAUDRY Alexandre**	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	**MORO Elena**	Neurologie
PU-PH	**MORO-SIBILOT Denis**	Pneumologie
MCU-PH	**MOUCHET Patrick**	Physiologie
PU-PH	**MOUSSEAU Mireille**	Cancérologie
PU-PH	**MOUTET François**	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	**PACLET Marie-Hélène**	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	**PALOMBI Olivier**	Anatomie
PU-PH	**PARK Sophie**	Hémato - transfusion
PU-PH	**PASSAGGIA Jean-Guy**	Anatomie
PU-PH	**PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François**	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	**PAYSANT François**	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	**PELLETIER Laurent**	Biologie cellulaire
PU-PH	**PELLOUX Hervé**	Parasitologie et mycologie

PU-PH	**PEPIN Jean-Louis**	Physiologie
PU-PH	**PERENNOU Dominique**	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	**PERNOD Gilles**	Médecine vasculaire
PU-PH	**PIOLAT Christian**	Chirurgie infantile
PU-PH	**PISON Christophe**	Pneumologie
PU-PH	**PLANTAZ Dominique**	Pédiatrie
PU-PH	**POLACK Benoît**	Hématologie
PU-PH	**POLOSAN Mircea**	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	**PONS Jean-Claude**	Gynécologie obstétrique
PU-PH	**RAMBEAUD Jacques**	Urologie
MCU-PH	**RAY Pierre**	Génétique
PU-PH	**REYT Émile**	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	**RIALLE Vincent**	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	**RIGHINI Christian**	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	**ROMANET J. Paul**	Ophtalmologie
MCU-PH	**ROUSTIT Matthieu**	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	**ROUX-BUISSON Nathalie**	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	**SARAGAGLIA Dominique**	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	**SATRE Véronique**	Génétique
PU-PH	**SCHMERBER Sébastien**	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	**SCHWEBEL-CANALI Carole**	Réanimation médicale
PU-PH	**SCOLAN Virginie**	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	**SEIGNEURIN Arnaud**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	**SERGENT Fabrice**	Gynécologie obstétrique
PU-PH	**SESSA Carmine**	Chirurgie vasculaire
PU-PH	**STAHL Jean-Paul**	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	**STANKE Françoise**	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	**STASIA Marie-José**	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	**TAMISIER Renaud**	Physiologie
PU-PH	**TONETTI Jérôme**	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	**TOUSSAINT Bertrand**	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	**VANZETTO Gérald**	Cardiologie
PU	**VILLA Alessandro**	Neurosciences
PU-PH	**VUILLEZ Jean-Philippe**	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	**WEIL Georges**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	**ZAOUI Philippe**	Néphrologie
PU-PH	**ZARSKI Jean-Pierre**	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.