



**HAL**  
open science

## Description rétrospective des rhabdomyolyses intenses de l'enfant

Claire Mehler Jacob

► **To cite this version:**

Claire Mehler Jacob. Description rétrospective des rhabdomyolyses intenses de l'enfant. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01193067

**HAL Id: dumas-01193067**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01193067v1>**

Submitted on 4 Sep 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2013

N°49

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Description rétrospective  
des rhabdomyolyses intenses de l'enfant

Présentée et soutenue publiquement  
le 23 avril 2013

Par

**Claire MEHLER JACOB**  
Née le 1<sup>er</sup> juin 1982 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Laurent Dupic, PH

Jury :

Mme Le Professeur Pascale de Lonlay, PU-PH ..... Président  
M. Le Professeur Marc Tardieu, PU-PH ..... Membre  
M. Le Professeur Philippe Hubert, PU-PH ..... Membre  
Mme Le Docteur Christine Barnerias, PH ..... Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## Résumé

L'objectif de notre étude est de décrire la présentation clinique, l'évolution et les étiologies des rhabdomyolyses intenses de l'enfant (CPK>6000 UI/L) et d'analyser la démarche diagnostique mise en place pour en déterminer la cause.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective sur 5 ans sur les patients de moins de 18 ans hospitalisés à l'hôpital Necker-Enfants Malades (Paris) qui avaient un dosage de CPK supérieur à 6000 UI/L.

**Résultats :** 119 dossiers ont été étudiés. La médiane des CPK maximales était à 13120 UI/L (6023-690760). Soixante-quatre patients (54%) étaient hospitalisés en réanimation, 31 (26%) en neuro-métabolisme, 8 (7%) aux urgences et 16 (13%) dans d'autres services. Ils présentaient une altération de l'état général (28%), des myalgies (21%) ou des symptômes viraux (28%). Au cours du séjour, 12% ont été dialysés et 20% sont décédés. Pour 50% des patients, la cause de la rhabdomyolyse était connue à l'arrivée ; le diagnostic a été déterminé avec certitude dans 25% des cas et est resté incertain chez 25%. Les causes de l'épisode étaient des défaillances viscérales (28%), des infections (15%), des traumatismes (15%), de la chirurgie lourde (14%), des maladies métaboliques (10%), des myopathies (20%), des mutations *LPIN1* (3%). Plusieurs causes expliquaient la rhabdomyolyse chez 34%. Pour 47% des patients sans diagnostic certain, les explorations étiologiques recommandées n'avaient pas été réalisées.

**Conclusion :** les patients qui présentent des CPK supérieures à 6000 UI/L sont souvent hospitalisés en réanimation et ont une mortalité élevée. Ils sont plus susceptibles d'avoir une maladie métabolique que les patients avec des CPK moins élevées.

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Madame le Professeur Pascale de Lonlay qui me fait l'honneur de présider ce jury.

Je remercie aussi l'ensemble des membres du jury :

Monsieur le Professeur Marc Tardieu, qui a accepté de juger ce travail. Vous représentez le service dans lequel j'ai découvert la neurologie pédiatrique. J'y reviens avec enthousiasme dans quelques jours.

Monsieur le Professeur Philippe Hubert dans le service duquel ce travail a été initié lors de mon passage.

Madame le Docteur Christine Barnerias qui a accepté de faire partie de ce jury.

Monsieur le Docteur Laurent Dupic, qui a encadré ce travail de thèse. Merci pour ton enthousiasme et tes encouragements.

Chacun d'entre vous représente les services qui ont été fondateurs au cours de mon internat.

Mes remerciements s'adressent aussi à :

Monsieur le Docteur Mehdi Oualha, qui a initié ce travail avec un enthousiasme communicatif ; comme je m'y attendais j'ai beaucoup appris. Merci à toi.

Madame le Docteur Caroline Elie, pour son aide attentive et la rigueur de ses commentaires sur l'aspect statistique de mon travail.

Monsieur le Docteur Fabrice Lesage, pour sa relecture et ses conseils judicieux.

Monsieur le Professeur Patrick Aubourg, qui va m'accueillir dans son service pour mon clinicat. J'espère me montrer à la hauteur de la confiance que vous m'accordez.

Madame le Professeur Odile Boespflug-Tanguy, qui m'a accueillie pour cette année de Master dans son équipe de recherche, ainsi que membres de cette équipe qui ont beaucoup entendu parler de ma thèse...

L'ensemble des médecins qui ont participé à ma formation.

Je tiens aussi à témoigner de ma reconnaissance à l'ensemble des secrétaires et des archivistes de Necker qui m'ont guidée dans le labyrinthe complexe des dossiers de l'hôpital.

Et enfin, je profite de cet « aboutissement » pour saluer mes proches :

Roselyne, merci de m'avoir fait corriger ta thèse et d'avoir corrigé la mienne. On aime la grammaire mais chacune a ses règles préférées...

Marion, on a commencé ensemble, on finit en même temps à quelques jours près, malgré de sacrées péripéties.

Mathilde, ma future co-chef et ex co-interne spéciale ; A mes autres co-internes spéciales.

Barbara et Laure qui ont toujours été là, avant même la médecine et depuis dans les interstices.

Mes parents, dans la maison desquels « les arts dialoguent avec la philosophie », cette fois c'est fait, je serai pédiatre. Sarah et Rafli, merci pour ces belles aventures musicales. Que j'aime venir vous écouter...

A mes petits amours, Sonia et Amos.

Et à Frédéric, bien sûr...

*Bien qu'il ne comprît pas très bien ce dont il était question,  
il avait saisi une partie de ce galimatias  
et ressemblait à un homme qui s'est heurté le front à un mur.*

Dostoïevsky – Les frères Karamazov

## Table des matières

<b>RESUME .....</b>	<b>2</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES .....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>6</b>
PREAMBULE .....	6
DEFINITION .....	6
PHYSIOPATHOLOGIE.....	7
DESCRIPTION CLINIQUE.....	8
MARQUEURS BIOLOGIQUES DE RHABDOMYOLYSE .....	8
CRITERE DIAGNOSTIQUE .....	9
COMPLICATIONS .....	10
PRISE EN CHARGE.....	11
ETIOLOGIES.....	12
DEMARCHE DIAGNOSTIQUE .....	15
OBJECTIF .....	16
<b>PATIENTS ET METHODE .....</b>	<b>17</b>
VALIDATION DU SEUIL CHOISI.....	17
RECUEIL DE DONNEES DANS LES DOSSIERS.....	17
ANALYSE STATISTIQUE.....	19
<b>RESULTATS .....</b>	<b>20</b>
POPULATION.....	20
REPARTITION DES CPK.....	21
VALIDATION DU SEUIL CHOISI.....	22
CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES .....	23
PRESENTATION CLINIQUE, BIOLOGIQUE ; EVOLUTION .....	25
ETIOLOGIES.....	28
DEMARCHE DIAGNOSTIQUE .....	30
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>32</b>
INTERET DE L'ETUDE .....	32
MORBIDITE, MORTALITE.....	32
ETIOLOGIES.....	33
DEMARCHE DIAGNOSTIQUE .....	35
LIMITES DE L'ETUDE.....	37
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>38</b>
<b>ANNEXE : COMPARAISON DE NOTRE ETUDE AVEC LA LITTERATURE.....</b>	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>40</b>

## Liste des abréviations utilisées

ADP : Adénosine Diphosphate

ALAT : Alanine amino Transférase

ASAT : Aspartate amino Transférase

ATP : Adénosine Triphosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CAOu : Chromatographie des acides organiques urinaires

CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

CK : Créatine Kinase

CPK : Créatine Phospho Kinase

CRP : C Reactive Protein

EBV : Epstein Barr Virus

ECBU : Examen cytbactériologique des urines

GCS : Glasgow Coma Scale

HTA : Hypertension artérielle

HSV : Herpes Simplex Virus

IdM : Infarctus du Myocarde

IRA : Insuffisance rénale aiguë

LCHAD : 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PCR : Polymerase Chain Reaction

SCHAD : 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes courtes

VLCAD : Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes très longues

# Introduction

## Préambule

Les rhabdomyolyses sont rencontrées fréquemment dans la pratique clinique aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. La plupart de ces épisodes sont peu symptomatiques et évoluent spontanément de façon favorable sans récidiver et sont facilement attribués sans preuve à un épisode infectieux, le plus souvent viral.

Cependant, chez certains patients, il s'agit d'un épisode grave qui peut **se compliquer** d'une insuffisance rénale aiguë et de troubles hydroélectrolytiques et parfois **engager le pronostic vital**. De plus, ces épisodes peuvent révéler, si on la recherche, une **étiologie sous-jacente** qui peut en elle-même mettre en jeu le pronostic fonctionnel et vital, comme certaines maladies métaboliques, neurologiques ou génétiques.

Sur les dix dernières années, la littérature concernant les rhabdomyolyses tant de l'adulte que de l'enfant est abondante. Cependant, la plupart des articles sont des « cas cliniques isolés » ou des articles de revue et peu de séries de patients sont rapportées. Ces séries décrivent les étiologies, l'évolution, le risque d'insuffisance rénale chez des patients présentant des rhabdomyolyses avec des CPK supérieures à 1000 UI/L. En revanche, aucune étude n'a décrit les rhabdomyolyses intenses de l'enfant (avec des CPK très élevées) en termes d'étiologies, d'évolution ou de démarche diagnostique, alors qu'il existe des arguments dans la littérature mettant en évidence des différences selon le niveau d'élévation des CPK.

## Définition

Le terme « rhabdomyolyse » associe étymologiquement les trois racines grecques : *rhabdo*=strié, *myo*=muscle et *lyse*=destruction et correspond en effet à la destruction des muscles striés. Ce syndrome, connu depuis l'Antiquité, a été décrit de façon précise au début du XX<sup>ème</sup> siècle dans la littérature militaire, puis pendant la deuxième guerre mondiale chez des victimes d'écrasement qui présentaient une insuffisance rénale aiguë et chez lesquelles on retrouvait à l'autopsie des pigments obstruant les tubules rénaux.

Les rhabdomyolyses sont caractérisées par la destruction et la nécrose des myocytes des muscles squelettiques à l'origine de la libération dans la circulation sanguine de composants musculaires comme des protéines et des électrolytes habituellement intra-cellulaires. La libération de ces composants est à l'origine de la gravité potentielle de la rhabdomyolyse.



## Physiopathologie

La déplétion d'ATP retrouvée au carrefour de nombreuses causes de rhabdomyolyses provoque une dysfonction des pompes sodium-potassium et calciques qui régulent l'équilibre ionique à l'intérieur des myocytes [1] .

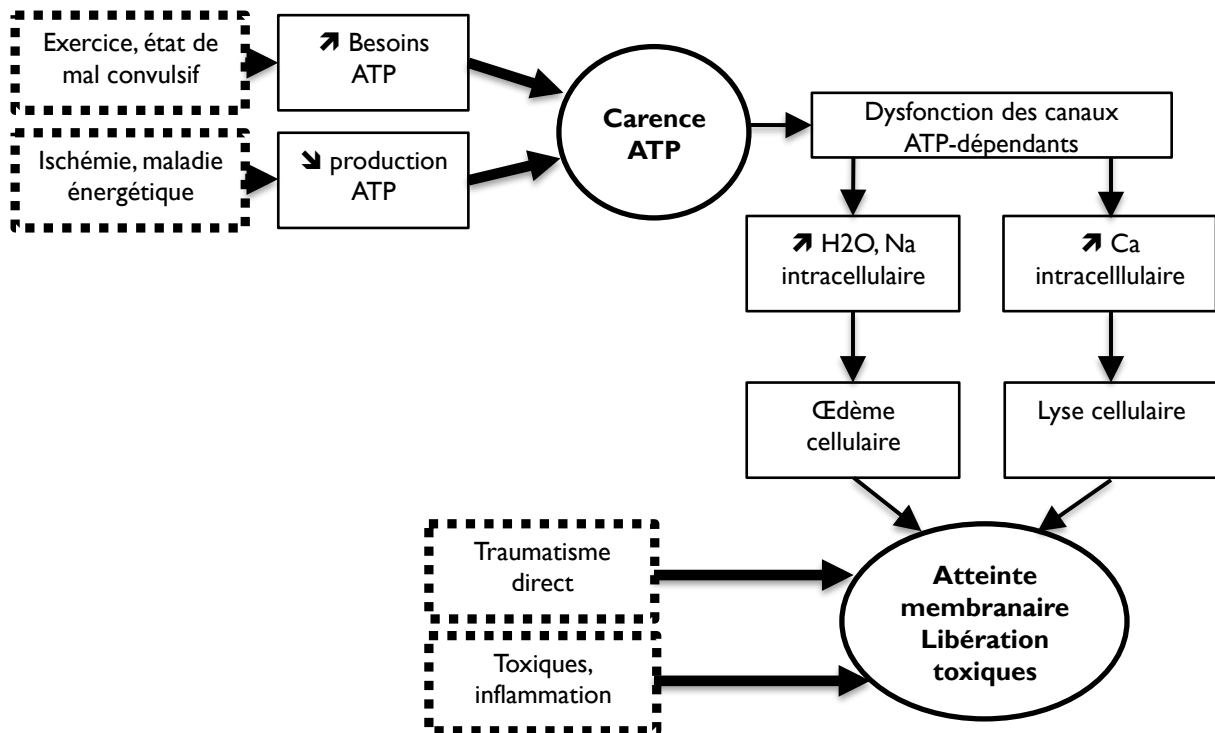


Figure 1 : Physiopathologie des rhabdomyolyses, d'après Al-Ismaili [2]

La dysfonction des canaux ATP-dépendants (**figure 1**) augmente la perméabilité au sodium et au calcium, ce qui a pour effet d'augmenter la concentration de calcium intracellulaire et donc l'activité d'enzymes protéolytiques dégradant le myocyte. L'entrée de sodium dans la cellule est à l'origine d'un œdème cellulaire et d'une séquestration intracellulaire de liquide qui participe à une hypovolémie efficace.

La destruction du myocyte engendre la libération dans la circulation sanguine d'une quantité importante de potassium, d'aldolase, de phosphate, de myoglobine, de CPK, de thromboplastine tissulaire, de lactate deshydrogénase, d'aspartate transaminase et d'urée.

La myoglobine libérée au moment de la destruction du muscle est à l'origine d'une myoglobinémie et d'une myoglobinurie. La présence de myoglobine dans les urines est à l'origine de leur coloration rouge porto.

## Description clinique

Le spectre clinique des rhabdomyolyses est vaste [3, 4] . Certains patients sont asymptomatiques et la découverte est fortuite lors d'un bilan systématique ou sur un bilan explorant des anomalies du bilan hépatique. D'autres patients présentent un tableau clinique extrêmement bruyant, avec d'emblée des complications de la rhabdomyolyse et une menace de leur pronostic vital.

Parfois, la cause de la rhabdomyolyse est évidente lorsque le contexte causal est très fortement évocateur comme un traumatisme sévère ou un état de mal convulsif. D'autres fois, le contexte est aspécifique et n'oriente pas le clinicien.

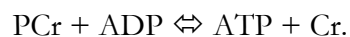
La triade clinique décrite classiquement associe (i) des douleurs musculaires (spontanées ou déclenchées par la palpation), (ii) une faiblesse musculaire et (iii) des urines foncées (couleur porto). Cependant ces signes cliniques sont rarement tous présents simultanément. La faiblesse musculaire peut être difficile à évaluer chez les patients les plus jeunes ou chez les patients qui présentent des troubles de la conscience. Dans ces cas, on observe plutôt une hypotonie. De même, les signes urinaires peuvent passer inaperçus voire être absents. Plus souvent, il existe des signes généraux peu spécifiques comme un malaise, une fatigue, une fièvre ou des troubles digestifs.

Des signes cutanés peuvent être observés : il peut s'agir d'un simple érythème, de nécrose cutanée ou de bulles. Les masses musculaires peuvent être œdématisées.

## Marqueurs biologiques de rhabdomyolyse

Il en existe plusieurs, mais tous ne sont pas utilisés en pratique courante [1,5].

*Créatine phosphokinase* (CPK ou CK) – Cette enzyme est retrouvée dans les myocytes dans lesquels elle catalyse la phosphorylation réversible de la créatine (Cr) en créatine-phosphate (PCr) dans le muscle, au niveau des mitochondries. La créatine-phosphate constitue une réserve en énergie et permet la resynthèse d'ATP suivant l'équation suivante :



Cette réaction est déclenchée par la baisse du rapport des concentrations ADP/ATP et est contrôlée par la CPK.

Le dosage sérique de CPK est l'indicateur le plus sensible de l'atteinte des myocytes. L'élévation se fait dans les 2 à 12 heures qui suivent le début de l'atteinte musculaire avec un pic dans les 24 à 72 heures qui suivent et une diminution dans les 3 à 5 jours après l'arrêt de l'agression du muscle. Leur demi-vie est longue : 36 heures.

Cependant, l'élévation des CPK n'est pas spécifique des rhabdomyolyses et peut aussi se rencontrer en cas d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

*Myoglobine* – Elle est normalement liée à certaines protéines plasmatiques. Elle a une demi-vie courte de 2 à 3 heures avec une excrétion rapide dans les urines. On la détecte dans les urines quand sa concentration plasmatique dépasse 1,5 mg/dL et elle donne une coloration rouge brun aux urines quand sa concentration urinaire dépasse 100 mg/dL. La myoglobine peut être détectée dans les urines par une simple bandelette à l'orthotoluidine. Cependant, elle est peu utilisée en pratique courante.

*Autres marqueurs* – Il existe d'autres marqueurs témoignant de l'agression musculaire que l'on utilise beaucoup plus rarement en pratique courante :

- L'anhydrase carbonique de type III : spécifique des muscles squelettiques, elle n'est pas présente dans le myocarde ce qui rend son augmentation plus spécifique d'une atteinte des muscles squelettiques.
- L'aldolase : on la trouve en concentration élevée dans les muscles squelettiques, le foie et le cerveau. Son augmentation isolée n'est ni sensible ni spécifique d'une atteinte musculaire. Associée à celle des CPK, elle évoque une atteinte musculaire.
- Les troponines I et T : elles peuvent aider au diagnostic précoce de rhabdomyolyse.
- La biopsie musculaire qui est rarement réalisée montrerait une perte du noyau cellulaire et des stries musculaires avec une absence de cellules inflammatoires.

### **Critère diagnostique**

Le critère diagnostique selon les études est un **taux de CPK supérieur à cinq fois la normale ou supérieur à 1000 UI/L** en l'absence d'ischémie myocardique ou d'accident vasculaire cérébral.

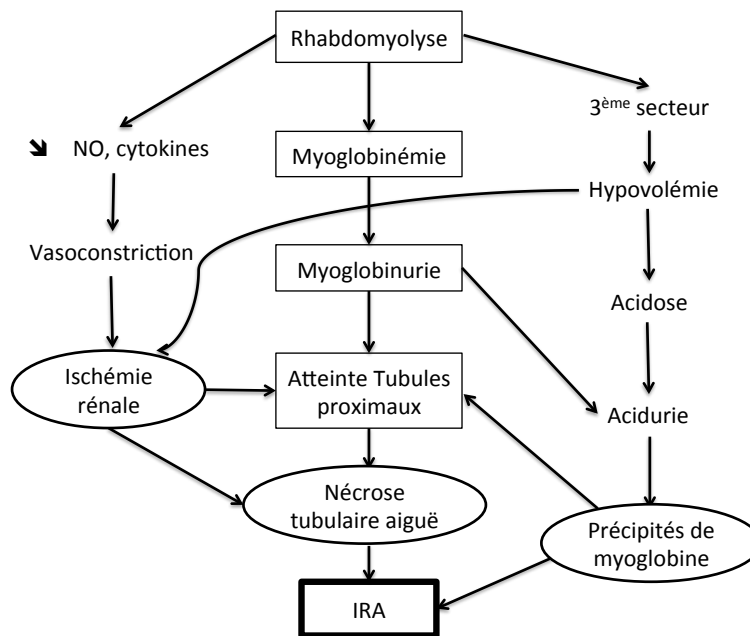
Ces pathologies peuvent augmenter les CPK indépendamment de toute rhabdomyolyse, et sont donc traditionnellement exclues dans le cadre des études sur les rhabdomyolyses

## Complications

Dans la majorité des cas, les rhabdomyolyses évoluent de façon spontanément favorable. Mais il existe plusieurs types de complications qui peuvent être sévères [6,7]. La plupart sont la conséquence du relargage des substances contenues dans le cytoplasme des myocytes.

*Insuffisance rénale aiguë* – Il s'agit de la complication la plus fréquente des rhabdomyolyses. Elle survient chez 10 à 40% des adultes [8] mais semble moins fréquente chez l'enfant [9] : l'étude de Mannix et coll [10] montre une prévalence de 5% chez les enfants présentant un épisode de rhabdomyolyse. Plusieurs mécanismes [2] sont évoqués (**figure 2**) :

- vasoconstriction rénale et ischémie : liées à l'hypovolémie et l'activation du système rénine angiotensine aldostérone mais aussi à la libération de toxines et de cytokines vasoconstrictrices.
- formation de précipités de myoglobine dans les tubules distaux.
- cytotoxicité directe de la myoglobine sur les cellules épithéliales des tubules proximaux, à l'origine d'une nécrose tubulaire proximale.



**Figure 2 : Mécanisme de l'atteinte rénale, d'après Chatzizisis [6]**

L'insuffisance rénale aiguë est donc liée à une nécrose tubulaire aiguë le plus souvent réversible.

*Troubles hydroélectrolytiques* [7] – Ils sont majoritairement liés au relargage des substances intra-cellulaires.

L'hyperkaliémie est liée à la libération du potassium contenu dans les myocytes. L'augmentation brutale et importante de la kaliémie peut entraîner des troubles du rythme cardiaque et/ou de conduction, voire un arrêt cardiaque.

L'acidose métabolique est liée à la libération dans la circulation sanguine d'acides organiques habituellement contenus par les cellules.

L'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie sont liées à l'influx de calcium dans les myocytes lésés et à la libération du phosphore intracellulaire. L'hypocalcémie peut accentuer les effets cardiotoxiques du potassium. Au moment de l'amélioration, on peut observer une augmentation brutale de la calcémie. Il convient donc d'être prudent lors de la supplémentation calcique.

*Syndrome compartimental* – L'afflux hydrique intracellulaire provoque un œdème et une augmentation de la pression intramusculaire responsable d'une hypoperfusion. Cliniquement, le syndrome compartimental se manifeste par de la douleur, une pâleur, une diminution ou une absence de pouls et des troubles sensitivo-moteurs.

*CIVD* – Les troubles de la coagulation sont liés à la libération de facteurs thrombogènes hors des myocytes. La plupart du temps ces troubles de la coagulation sont asymptomatiques.

*Hypovolémie* – Elle est liée d'une part à la séquestration liquidienne dans les muscles et d'autre part à une vasodilatation causée par l'activation de la NO-synthase.

*Décès* – Selon les études, les décès atteignent 3,4% à 59% des patients admis pour une rhabdomyolyse. Il semble qu'il y ait moins de décès dans la population pédiatrique avec une mortalité rapportée entre 0 et 33%. La mortalité est liée à la survenue d'une insuffisance rénale et à l'existence d'une défaillance multi-viscérale. Cependant, parmi les 7% de patients morts dans l'étude de Mannix et coll. [10], aucun décès n'était lié directement à la rhabdomyolyse ou à ses complications. Dans l'étude de Perreault et coll. [11], les décès (10%) étaient tous en rapport avec la cause de la rhabdomyolyse.

## **Prise en charge**

Il existe peu de d'études [5,6,12,13] bien menées évaluant la prise en charge chez l'adulte [14] et aucune chez l'enfant.

Le traitement étiologique doit être débuté, lorsqu'il existe, dès que la cause de la rhabdomyolyse est identifiée ou suspectée.

La prise en charge des complications de la rhabdomyolyse doit être rapide : maintien de la volémie, prise en charge des troubles ioniques, lutte contre la vasoconstriction rénale, suppléance rénale par la dialyse...

Un traitement spécifique est recommandé. Il repose principalement sur une hyperhydratation précoce dont l'objectif est d'induire une diurèse importante. Il semble que cela diminue le risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë. L'alcalinisation des urines est communément réalisée : ce traitement repose sur l'hypothèse que l'élimination d'urines acides augmente la

formation de dépôts tubulaires de myoglobine et donc l'atteinte rénale. L'objectif est d'obtenir un pH urinaire supérieur à 6,5, mais cette recommandation n'a jamais été évaluée.

D'autres traitements [15] comme le mannitol, les antioxydants pourraient en théorie avoir un intérêt thérapeutique mais cela n'a pas été démontré.

## **Etiologies**

Les causes des rhabdomyolyses sont très variées [4,16]. Il est important de les rechercher afin de pouvoir les prendre en charge précocement et éventuellement en prévenir les complications.

- **Dépense énergétique excessive, syndrome d'hyperthermie maligne**

Il existe dans la littérature de nombreux cas rapportés de rhabdomyolyses liées à la pratique intense d'un exercice, avec certains cas décrits dans la population adolescente. Les symptômes surviennent après un effort important, mais il n'y a pas de caractéristiques spécifiques qui permettent de distinguer ces rhabdomyolyses liées à l'exercice de certaines maladies métaboliques dont la symptomatologie se manifeste à l'effort [17] (Cf. infra).

Dans cette catégorie de causes sont incluses les rhabdomyolyses survenant au décours d'un état de mal convulsif qui peut être assimilé à un exercice musculaire intense et les rhabdomyolyses survenant au décours d'une chirurgie lourde [18].

- **Traumatismes, ischémie musculaire**

Première cause identifiée de rhabdomyolyse dans l'histoire médicale, les traumatismes restent une cause fréquente de rhabdomyolyse grave chez les adultes, mais sont moins fréquemment en cause chez l'enfant [19]. Divers types de choc (hypovolémie, sepsis, défaillance cardiaque) peuvent, à cause de l'hypoxie [12], provoquer une ischémie musculaire et une rhabdomyolyse.

- **Causes infectieuses**

De nombreux agents infectieux peuvent être associés à des épisodes de rhabdomyolyse. Chez l'enfant, ce sont surtout les infections virales [4] qui sont facilement incriminées devant des signes musculaires associés à des symptômes viraux. Les virus les plus souvent en cause sont les virus de la grippe A et B, le Coxsackie virus, para-influenzae, EBV, les adénovirus, HSV... Il existe plus rarement des épisodes de rhabdomyolyses associés à des infections bactériennes ou à des parasitoses (paludisme). Cependant, de nombreuses études incriminent les causes infectieuses sans en avoir fait la preuve microbiologique.

- **Toxiques**

Plusieurs dizaines de substances (médicaments, drogues récréatives) ont été mises en cause dans la survenue d'épisodes de rhabdomyolyses [1,16]. Il s'agit d'une cause très fréquente de

rhabdomyolyse chez l'adulte, voire, pour certains auteurs, de la première cause. Chez l'enfant, ils semblent plus rarement en cause.

- **Maladies métaboliques**

Les maladies métaboliques [20,21], doivent impérativement être évoquées devant des accès de myolyses à répétition, d'autant plus s'ils sont sévères et sans cause clairement établie. Les maladies en cause touchent le métabolisme énergétique. Lipides et glucose sont les principaux carburants du muscle lors d'un exercice.

- a. Métabolisme des lipides

*Anomalies de la  $\beta$ -oxydation des acides gras* – Elles représentent la principale cause métabolique génétique de rhabdomyolyse. Les déficits en protéines trifonctionnelles, en LCHAD, en VLCAD, ou en SCHAD peuvent tous être à l'origine d'accès de rhabdomyolyses. Cependant, il est rare que les anomalies de la  $\beta$ -oxydation des acides gras soient révélées par un accès de rhabdomyolyse, même si cela peut se voir chez le grand enfant ou chez l'adulte. Leur révélation se fait plus souvent par des hypoglycémies ou une défaillance multiviscérale. Les épisodes de rhabdomyolyses peuvent être déclenchés par l'exercice, le froid, le jeûne ou en contexte viral ou anesthésique, et être d'intensité sévère.

Le diagnostic est orienté par l'analyse de la chromatographie des acides organiques urinaires, le profil des acylcarnitines plasmatiques, les points redox et le dosage de la carnitine libre et totale qui peuvent cependant être normaux. La confirmation se fait par l'étude de la  $\beta$ -oxydation des acides gras sur lymphocytes ou sur fibroblastes.

*Anomalies de transport de la carnitine et du cycle de la carnitine* – En particulier, le déficit en carnitine palmitoyltransférase II (CPT II) est une cause relativement fréquente de rhabdomyolyses récurrentes, déclenchées par le jeûne, l'exercice, la fièvre ou une infection. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive qui peut se révéler chez l'enfant mais aussi chez l'adulte.

- b. Métabolisme glucidique

Les anomalies du métabolisme glucidique [20] sont moins fréquemment en cause chez l'enfant que les anomalies de la  $\beta$ -oxydation des acides gras. Les symptômes sont déclenchés par l'effort chez un sujet jeune avec parfois une rhabdomyolyse mais plus souvent une association de douleurs, de fatigue ou de déficit musculaire induits par un exercice.

La plus fréquente de ces anomalies est la *maladie de MacArdle* (ou glycogénose de type V). Il s'agit d'une maladie autosomique récessive liée à un déficit en myophosphorylase. Le diagnostic est orienté par des CPK discrètement élevées entre les épisodes et l'absence de production de lactate à l'épreuve d'effort. L'électromyogramme montre des décharges myotoniques et la biopsie de muscle est anormale.

Les autres anomalies du métabolisme glucidique en cause sont entre autres la *maladie de Pompe* (ou déficit en maltase acide ou glycogénose de type II) et le *déficit en phosphofructokinase* (glycogénose de type VII). De nombreuses autres anomalies du métabolisme glucidique sont incriminées dans la survenue de rhabdomyolyses récurrentes, mais elles sont plus rares.

#### c. Métabolisme mitochondrial

On peut observer des symptômes musculaires dans les cytopathies mitochondriales avec une intolérance à l'effort qui provoque un déficit musculaire ou des épisodes de rhabdomyolyse qui peuvent débuter dès les premières années de vie et être récurrents. Il existe habituellement d'autres symptômes neurologiques associés. Les examens complémentaires tels que la lactatémie, les points redox et la CAO<sub>u</sub>, renforcent la suspicion diagnostique.

- **Les myopathies**

Les myopathies métaboliques sont décrites avec les maladies métaboliques.

Les dystrophies musculaires [22] associent une atrophie et une faiblesse musculaires progressives. Il existe une élévation chronique des CPK, mais les dystrophies musculaires sont rarement révélées par des épisodes de rhabdomyolyse aiguë. Ce diagnostic est à évoquer en priorité cliniquement devant un déficit musculaire plus ou moins marqué, des anomalies des masses musculaires, des troubles du développement psychomoteur ou une cardiopathie et lorsque les CPK restent élevées à distance de l'épisode. La biopsie musculaire confirme le diagnostic mais peut être normale. La plus fréquente chez l'enfant est la dystrophie musculaire de Duchenne. Il est important d'en faire le diagnostic, car elles peuvent se compliquer d'une cardiomyopathie, indépendamment de l'atteinte musculaire périphérique.

- **Autres causes génétiques**

*Syndrome d'hyperthermie maligne* – Le syndrome d'hyperthermie maligne est dans la plupart des cas dû à des anomalies génétiques situées dans le gène RYR-1. Il est caractérisé par une fièvre, une contraction musculaire généralisée, une acidose métabolique et une rhabdomyolyse.

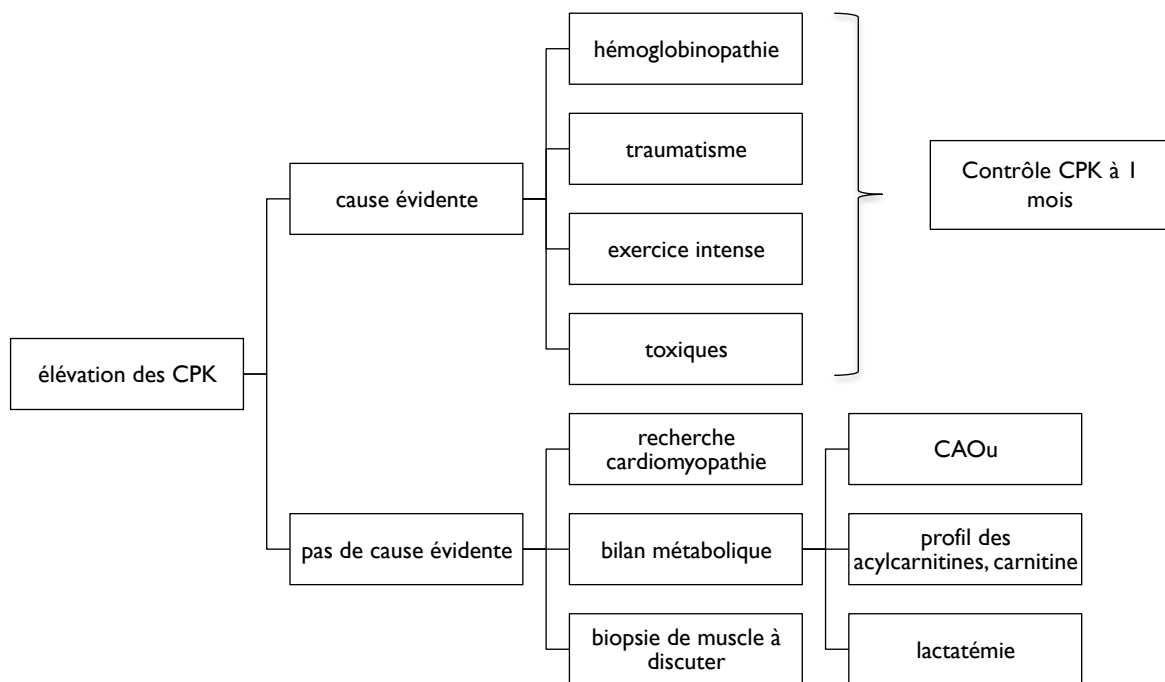
*Mutations dans le gène LPIN1 [23,24]* – Ce gène identifié récemment (d'expression autosomique récessive) a été impliqué dans des épisodes de rhabdomyolyses récurrentes particulièrement sévères avec une issue qui peut être fatale [25] et qui semblent déclenchés par une fièvre ou parfois le jeûne. Le premier épisode survient dans les premières années de vie. Les patients décrits dans les deux principales publications [23,24] présentaient tous des taux de CPK supérieurs à 20000 UI/L. Pour les auteurs, les mutations dans ce gène doivent être recherchées rapidement après l'élimination d'une anomalie de la  $\beta$ -oxydation des acides gras devant un épisode de rhabdomyolyse sévère sans étiologie clairement démontrée survenant chez le jeune enfant car il semble qu'il s'agisse de la deuxième cause de rhabdomyolyse génétique précoce après l'ensemble des anomalies de la  $\beta$ -oxydation des acides gras.



## Démarche diagnostique

Au vu du nombre de publications sur le sujet, nous avons constaté que les rhabdomyolyses de l'enfant sont un sujet de préoccupation des pédiatres : on retrouve 272 publications ces 10 dernières années pour la recherche des termes « Rhabdomyolysis AND children ». Ce sont majoritairement des cas cliniques.

La démarche diagnostique à suivre (**figure 3**) devant la survenue d'une rhabdomyolyse chez l'enfant repose sur des recommandations d'experts [26] et s'appuie sur un petit nombre d'études. Dans certaines situations, la cause est évidente dès l'arrivée du patient. C'est le cas lors d'un traumatisme grave, d'une intervention chirurgicale lourde, d'un état de mal convulsif ou de certaines maladies déjà diagnostiquées et connues pour causer une élévation des CPK (maladies métaboliques, myopathies). Dans d'autres situations, la cause n'est pas évidente et doit être recherchée.



**Figure 3 : Conduite à tenir devant une élévation des CPK, d'après Sabouraud [26]**

La plupart des articles sont des cas cliniques ou des articles de revue. Peu de séries de patients sont rapportées, toutes rétrospectives avec les limites inhérentes à ce type d'études.

Chez l'adulte, certaines études [8,15,27] montrent une corrélation entre le taux de CPK et le risque de survenue de complications rénales. La corrélation avec le risque d'apparition d'autres complications n'a pas été évaluée. Aucune corrélation entre l'élévation des taux de CPK et le taux de mortalité n'a été mise en évidence [15,27].

Chez l'enfant, plusieurs articles [9,10] sont en faveur d'une augmentation du risque d'insuffisance rénale corrélée à des CPK plus élevées. Une autre étude [19] montre qu'au delà d'un seuil de CPK

à 3000 UI/L, le risque d'insuffisance rénale est augmenté, mais l'étude porte uniquement sur les rhabdomyolyses traumatiques. Aucun lien n'a été montré entre des taux de CPK plus élevés et une mortalité plus importante.

Dans les études rétrospectives [10,11] qui décrivent les causes de rhabdomyolyses chez l'enfant, les myosites virales sont les premières causes retrouvées avec une fréquence entre 25 et 55% selon les études. Dans tous ces travaux, l'imputabilité de l'infection est admise devant une anamnèse compatible et des symptômes viraux cliniques non spécifiques. Un virus n'est objectivement retrouvé que chez une minorité de patients. Par contre, la fréquence des maladies métaboliques est faible (entre 1,5 et 5,5%). La démarche conduisant à ces diagnostics n'est pas explicitée dans ces études. Pour certains patients, aucune cause n'est retrouvée, sans que l'on sache si les explorations ont été réalisées conformément aux recommandations, alors que la plupart des maladies métaboliques à l'origine d'accès de rhabdomyolyses ne peuvent être éliminées que si elles sont recherchées de manière spécifique.

Une étude [10] met en évidence une différence significative du nombre de maladies métaboliques selon que les taux de CPK sont ou non supérieurs à 6000 UI/L, offrant un argument pour cibler les patients chez lesquels exclure une maladie métabolique. Dans une autre étude [28] qui décrit les résultats des biopsies de muscle réalisées chez des patients avec une élévation chronique des CPK, les auteurs montrent qu'un plus grand nombre de diagnostic définitif peut être fait lorsque les CPK sont plus élevées (seuil à 2000 UI/L). Aucune étude ne décrit la stratégie diagnostique suivie pour identifier les causes non évidentes de rhabdomyolyses.

La littérature semble donc appuyer l'hypothèse que plus les taux de CPK sont élevés plus le risque de complications rénales est élevé et plus la probabilité de diagnostiquer une maladie métabolique est importante. Nous avons donc choisi de nous intéresser au sous-groupe de patients présentant des taux de CPK particulièrement élevés (supérieur à 6000 UI/L) car ils ne sont pas décrits spécifiquement dans la littérature.

## **Objectif**

Notre étude a pour objectif principal de décrire, sur le plan clinique, biologique et étiologique, les enfants qui présentent une rhabdomyolyse avec des taux de CPK supérieurs à 6000 UI/L et de valider l'hypothèse qu'il existe des spécificités étiologiques et pronostiques dans cette population différentes de ce qui est rapporté dans la littérature.

Notre objectif secondaire est de décrire la démarche diagnostique suivie chez les patients pour lesquels le diagnostic n'était pas connu à l'arrivée à l'hôpital.

## Patients et méthode

Il s'agit d'une étude **rétrospective** menée chez les patients admis en hospitalisation ou vus en consultation à l'hôpital Necker Enfants Malades (AP-HP, Paris). Les patients ont été identifiés en utilisant le logiciel informatique du laboratoire de biochimie : nous avons recherché tous les patients qui présentaient **au moins une valeur de CPK supérieure à 1000 UI/L entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2011, soit sur une période de 5 ans**. Parmi ces patients, nous avons identifié les patients pédiatriques dont l'âge était inférieur à 18 ans au moment de l'événement afin de préciser la distribution des taux de CPK chez les enfants présentant des rhabdomyolyses.

**Nous avons inclus dans notre étude tous les patients âgés de moins de 18 ans pour lesquels au moins une valeur de CPK était supérieure à 6000 UI/L. Nous n'avons pas exclu les patients présentant un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde. Les dossiers médicaux et paramédicaux ont été revus.**

Lorsque les patients ont été hospitalisés à plusieurs reprises, nous nous sommes intéressés à la première hospitalisation pour rhabdomyolyse ou à celle au cours de laquelle survenait une rhabdomyolyse.

### Validation du seuil choisi

Nous avons comparé les patients que nous avons étudiés (CPK>6000 UI/L) avec le reste des patients qui avaient présenté une rhabdomyolyse à la même période, soit ceux qui avaient des CPK comprises entre 1000 et 6000 UI/L.

Avec l'aide du service informatique, nous avons colligé le nombre de décès et recherché les diagnostics de cardiopathies, de maladies métaboliques, de myopathies et de traumatisme.

D'autre part nous avons eu accès au service demandeur du dosage de CPK grâce aux informations fournies par le service de biochimie.

### Recueil de données dans les dossiers

Nous avons recueilli les éléments suivants :

1. les données cliniques initiales : d'une part, les antécédents rapportés dans les dossiers, l'existence d'une consanguinité, les événements récents tels qu'une chirurgie, un traumatisme, une prise de toxique (dans la semaine qui précédait la valeur maximale du taux de CPK) et d'autre part les signes cliniques à l'arrivée que sont l'altération de l'état général, les modifications du comportement, les douleurs musculaires ou abdominales, la présence d'une fièvre, d'un coma inaugural, la présence de signes en faveur d'une infection virale (respiratoire, digestifs, ORL, cutanés), la description des réflexes et de la force musculaire.

2. les éléments caractérisant les paramètres vitaux au moment où ils étaient le plus menacés : sur le plan respiratoire : intubation, anomalies radiologiques ; sur le plan hémodynamique : état de choc, arrêt cardio respiratoire, HTA, troubles de la conduction, troubles du rythme, mise en place d'un traitement par expansion volémique, support inotrope ou vasoactif ; sur le plan rénal : oligurie définie par une diurèse inférieure à 0,5 ml/kg/h ou anurie ; sur le plan neurologique : troubles de la conscience (GCS inférieur à 7) ou utilisation d'une sédation.
3. les données biologiques via le serveur informatique de l'hôpital et les examens complémentaires : taux de CPK maximum ; le taux de CPK à la sortie ou de base a été recherché ; troubles hydroélectrolytiques pouvant compliquer les rhabdomyolyses : natrémie, kaliémie, calcémie, bicarbonates, créatinine maximale ; anomalies biologiques caractérisant des atteintes associées : bilan hépatique, TP, troponine.
4. les examens complémentaires à visée étiologique : pour les étiologies infectieuses : CRP ; hémocultures, ECBU, ponction lombaire ; immunofluorescence et PCR virales nasale et digestive, PCR virale sanguine, sérologies virales et bactériennes ; pour les étiologies métaboliques : glycémie, lactates, CAO urinaire, points redox, profil des acylcarnitines ; biopsie musculaire ; recherche de mutations dans le gène *LPIN1*.
5. les données d'évolution retrouvées dans les dossiers et dans le serveur informatique de l'hôpital : utilisation d'une épuration extra-rénale, sortie au domicile, transfert, décès. Afin d'estimer la fonction rénale, nous avons comparé la créatininémie maximale à la norme pour l'âge. Si la créatininémie maximale était supérieure à deux fois la créatininémie normale pour l'âge et le sexe [29], nous avons considéré qu'il s'agissait d'une dysfonction rénale [30].
6. l'existence d'une cause connue à la rhabdomyolyse au moment de l'admission telle que chirurgie lourde programmée, myopathie connue, maladie métabolique connue, traumatisme grave, arrêt cardiaque, état de mal convulsif.
7. l'étiologie de la rhabdomyolyse : nous avons recherché une cause à l'aide de la conclusion du compte-rendu du séjour. En cas de cause infectieuse retenue dans le dossier, nous avons considéré qu'elle était certaine uniquement si un microorganisme était mis en évidence. Lorsque le dossier concluait à une cause liée à une défaillance hémodynamique ou multiviscérale, nous avons considéré qu'elle était incertaine si la cause de cette défaillance ne pouvait pas être clairement identifiée.

## **Analyse statistique**

Une analyse descriptive a été réalisée à l'aide du logiciel R (<http://cran.r-project.org>). Les résultats sont présentés sous forme de moyenne (écart type) ou de médiane (minimum-maximum).

Nous avons comparé d'une part les groupes de patients hospitalisés ou non en réanimation et d'autre part, les patients avec ou sans diagnostic final certain (lorsque le diagnostic n'était pas évident à l'arrivée). Les fréquences ont été comparées avec le test exact de Fisher ou le test du  $\chi^2$  selon la taille des échantillons. Les valeurs quantitatives ont été comparées avec le test t de Student ou le test de Wilcoxon selon que la distribution des données quantitatives était normale ou non.

## Résultats

### Population

La base de données du laboratoire nous a permis d'identifier 1463 patients présentant au moins un taux de CPK supérieur à 1000 UI/L vus à l'hôpital Necker entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2011. Parmi ceux-ci, 978 patients avaient moins de 18 ans au moment du prélèvement et 129 de ces patients pédiatriques (13%) avaient au moins un taux de CPK supérieur à 6000 UI/L (**figure 4**).

Une patiente a été exclue car le taux de CPK supérieur à 6000 UI/L n'était pas confirmé par le laboratoire et le résultat n'était pas retrouvé dans le dossier médical.

Parmi les 128 patients restants présentant des taux de CPK supérieurs à 6000 UI/L, nous avons étudié les dossiers médicaux et paramédicaux de 119 patients ; 9 dossiers n'ont pas été retrouvés et les patients ont été exclus (médiane CPK des patients exclus : 11703 UI/L (6038-83060)).

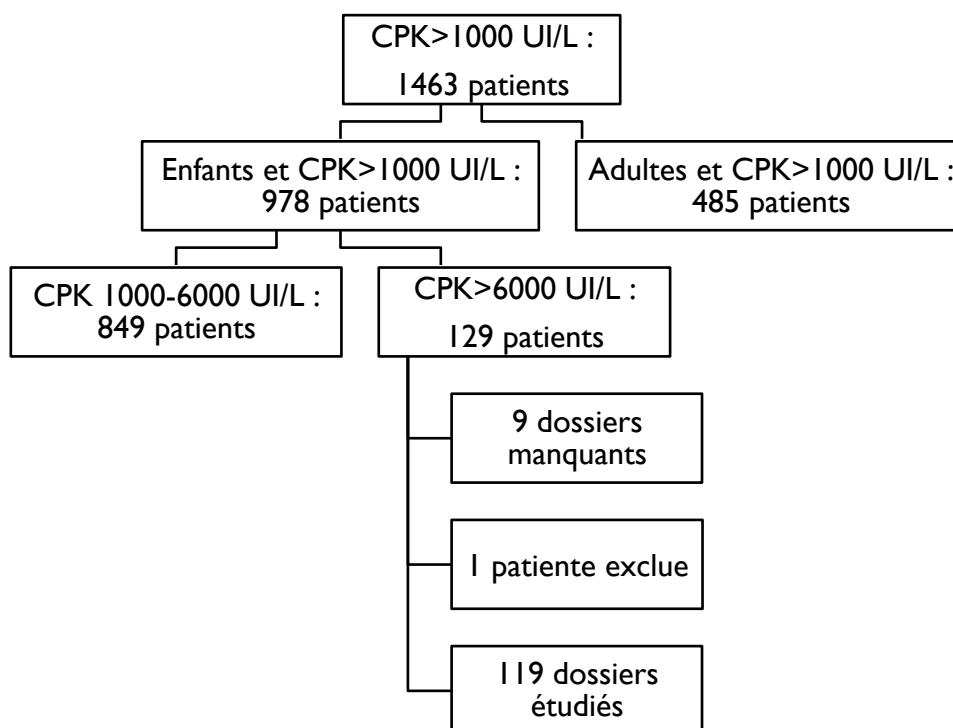


Figure 4 : inclusion des patients

## Répartition des CPK

Dans le groupe de patients présentant des taux de CPK supérieurs à 1000 UI/L, la moyenne des CPK était à 6087 UI/L  $\pm$  33740 avec une médiane à 1625 UI/L (1001-690760). La distribution des taux de CPK est présentée dans la **figure 5**.

Dans le sous-groupe étudié qui présentait des taux de CPK supérieurs à 6000 UI/L, la moyenne des CPK était à 29120  $\pm$  68706 UI/L avec une médiane à 13120 UI/L (6023-690760).

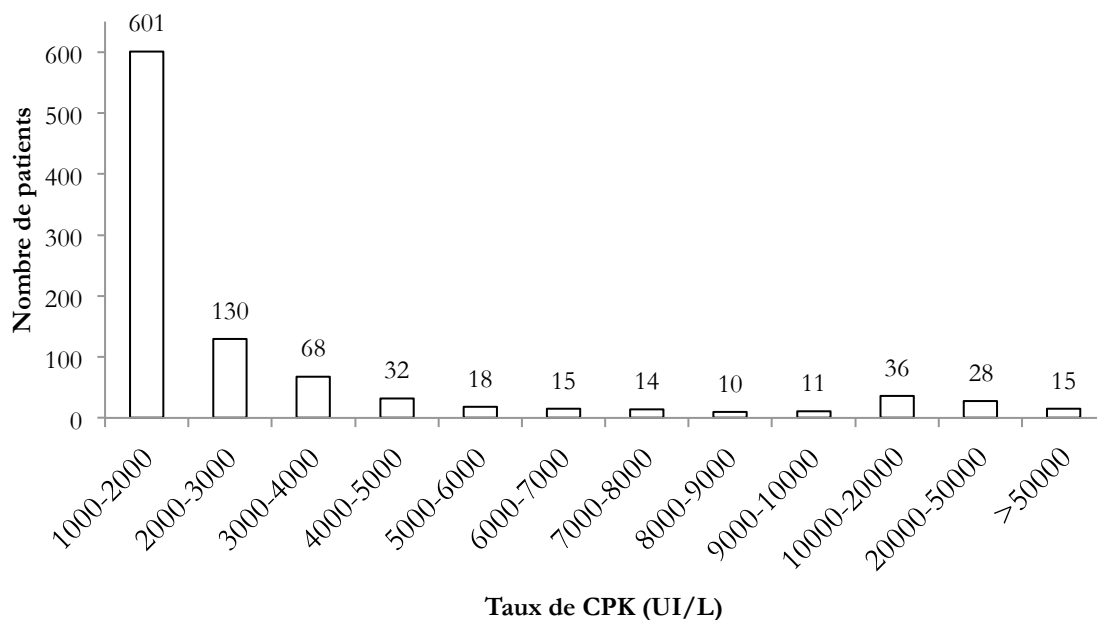


Figure 5 : distribution des taux de CPK (n=978)

## Validation du seuil choisi

Le service informatique a pu identifier 881 patients parmi les 978 qui avaient des CPK supérieures à 1000 UI/L. 139 patients étaient décédés au total, soit 16%. La mortalité était significativement plus importante chez les patients qui avaient des CPK supérieures à 6000 UI/L. Les données concernant les diagnostics codés n'étaient pas exploitables car il existait trop de données manquantes.

Les services dans lesquels étaient demandés les dosages de CPK étaient significativement différents avec en particulier des hospitalisations plus fréquentes dans des services de réanimation lorsque les CPK étaient comprises entre 1000 et 6000 UI/L (83% versus 54%). Les dosages avaient plus fréquemment été demandés par le service des maladies métaboliques lorsque les taux de CPK étaient supérieurs à 6000 UI/L (9%) que lorsque les CPK étaient comprises entre 1000 et 6000 UI/L (**tableau I**).

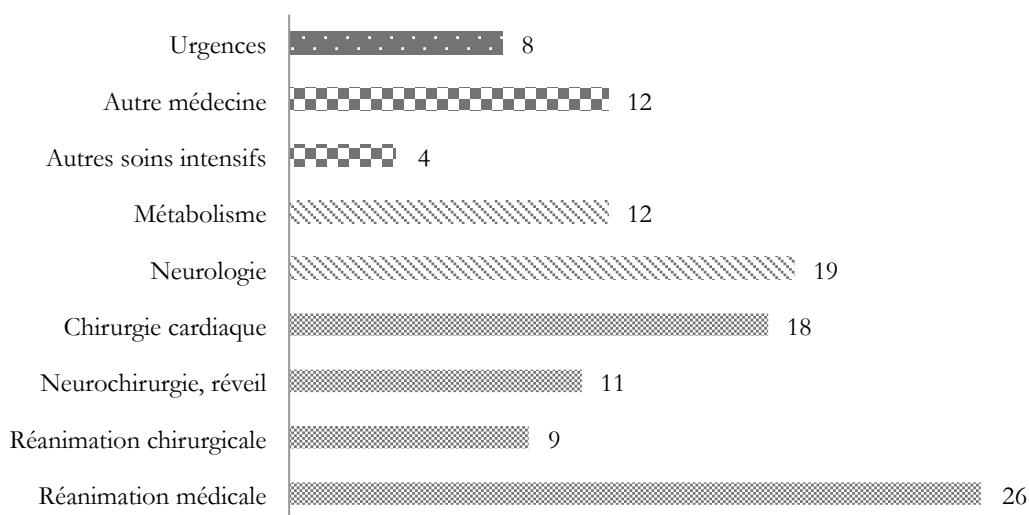
**Tableau I : comparaison des patients selon le taux de CPK**

Services	Total	CPK 1000-5999 UI/L	CPK>6000 UI/L	p
<b>881 patients retrouvé par le service bioinformatique</b>				
Total, n	881	783	98	
Décès, n (%)	139 (16)	104 (13)	26 (27)	<0,01
<b>978 patients par le logiciel de biochimie</b>				
Total, n	978	849	129	
Réanimations, n (%)	771 (79)	701 (83)	70 (54)	< 0,01
Chirurgie, n (%)	23 (2)	20(2)	3 (2)	
Urgences, n (%)	52 (5)	40 (5)	12 (9)	
Neurologie, n (%)	45 (5)	23 (3)	22 (17)	
Métabolisme, n (%)	29 (3)	17 (2)	12 (9)	
Cardiologie, n (%)	17 (2)	15 (2)	2 (2)	
Néphrologie, n (%)	2 (0)	2 (0)	0 (0)	
Autres services, n (%)	39 (4)	31 (4)	8 (6)	



## Caractéristiques démographiques

Dans le groupe des 119 enfants (**Tableau II**) dont les dossiers ont été étudiés (75 garçons (63%), 44 filles (37%), sex ratio à 1,7 G/F), l'âge moyen au moment de l'épisode de rhabdomyolyse était de 6,5 ans  $\pm$  4,6 allant de 0 jours à 17,75 ans, avec une médiane à 6,1 ans. La majorité des patients était hospitalisée (**Figure 6**) dans des services de réanimation (médicale, chirurgicale ou cardiaque : 64 patients (54%)), mais aussi dans des services de chirurgie ou en service de neuro-métabolisme (31 patients (26%)).



**Figure 6 : Répartition par service des patients avec CPK>6000 UI/L (n=119)**

L'existence d'une consanguinité était rapportée dans 58 dossiers : 10 patients avaient des parents apparentés sur les 58 patients (17%).

Différents antécédents pathologiques étaient retrouvés chez 71 patients (60%) parmi lesquels 22 cardiopathies diverses (18%), 11 maladies métaboliques (9%), 21 antécédents neurologiques (18%) et 10 myopathies connues (8%). Seuls 4 patients (3%) avaient déjà été hospitalisés pour une rhabdomyolyse aiguë.

**Tableau II : caractéristiques démographiques de la cohorte**

	<b>Total (n=119)</b>	<b>Réa (n=64)</b>	<b>Hors réa (n=55)</b>	<b>p</b>
<b>CPK, médiane (min-max)</b>	13120 (6023-690760)	11143 (6023-690760)	15930 (6211-208600)	0,5
<b>Age moyen - années ± S.D.</b>	6,5 ± 4,6	6,4 ± 5,4	6,7 ± 3,6	0,7
<b>Sexe</b>				
<b>Garçons - n (%)</b>	75 (63)	34 (53)	41 (75)	0,03
<b>Filles - n (%)</b>	44 (37)	30 (47)	14 (25)	
<b>Poids moyen – kg ± S.D.</b>	24,76 ± 18	25,3 ± 21,4	24,1 ± 12,8	0,1
<b>Consanguinité</b>	10/58	3/20	7/38	1
<b>Antécédents principaux</b>				
<b>Génétique - n (%)</b>	8 (7)	8 (12)	0 (0)	<0,01
<b>Cardiopathie - n (%)</b>	22 (18)	21 (33)	1 (2)	<0,01
<b>Maladie métabolique - n (%)</b>	11 (9)	2 (3)	9 (16)	0,01
<b>Neurologique - n (%)</b>	21 (18)	8 (13)	13 (24)	0,11
<b>Myopathie - n (%)</b>	10 (8)	0 (0)	10 (18)	<0,01
<b>Rhabdomyolyse - n (%)</b>	6 (5)	0 (0)	6 (11)	<0,01

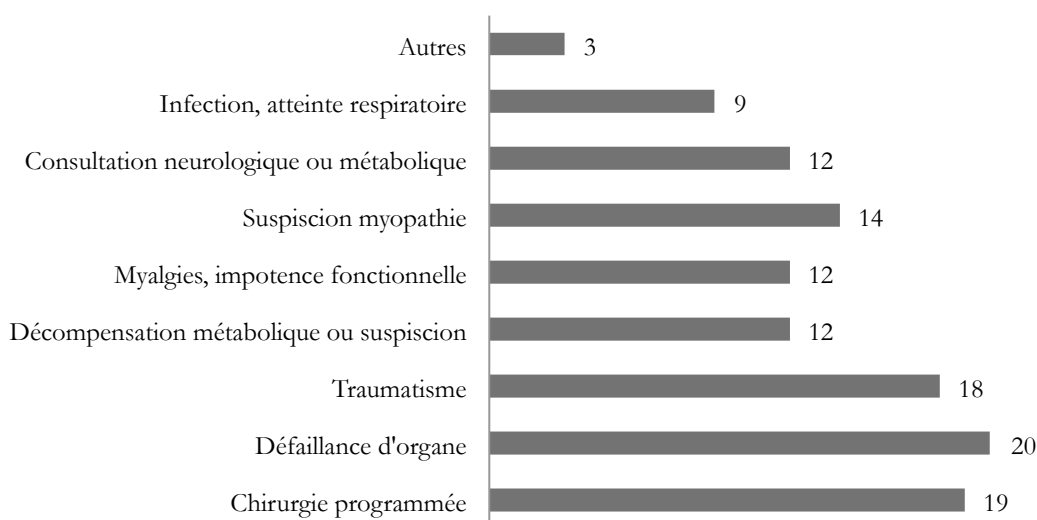
**Réa** : patients hospitalisés dans un service de réanimation ; **Hors réa** : patients hospitalisés dans un autre service. **p** : comparaison des fréquences dans les services de réanimation vs les autres services.

## Présentation clinique, biologique ; évolution

La description clinique a pu être recueillie chez 118 patients (**tableau III**).

A l'entrée, les signes connus de rhabdomyolyse étaient présents avec une altération de l'état général chez 33 patients (28%), des myalgies chez 25 patients (21%) des symptômes viraux chez 33 patients (28%). Treize (11%) patients étaient dans le coma à leur arrivée. Chez 33 patients (28%) une impotence fonctionnelle était rapportée : 14 chroniques et 19 aiguës La couleur des urines ne figurait pas dans les dossiers sauf chez 9 patients chez lesquels elle était rapportée comme anormale.

Les motifs d'hospitalisation sont décrits dans la **figure 7**.



**Figure 7 : Répartition des patients selon les motifs d'hospitalisation (n=119)**

Au cours de l'hospitalisation, 55 (47%) patients ont présenté une atteinte respiratoire (59 ont été intubés, dont 16 en raison d'une intervention chirurgicale) et 59 (50%) ont présenté des troubles hémodynamiques. Dix-huit (15%) avaient une altération de la conscience, mais cette donnée n'était pas informative chez les 21 patients qui étaient sédatisés.

Dix patients n'avaient aucune analyse biologique autre que le dosage des CPK. Ces patients avaient été vus aux urgences (3 patients), pour une suspicion de myopathie (5 patients) ou une consultation de suivi de myopathie (2 patients).

La médiane de la kaliémie maximale était à 4,9 (3,5-16,6) mEq/L alors que la limite supérieure de la kaliémie est à 4,7 mEq/L dans le laboratoire de biochimie, révélant une hyperkaliémie chez plus de la moitié des patients chez qui le dosage avait été réalisé. La créatininémie maximale était en moyenne à  $110 \pm 90$   $\mu\text{mol/L}$  avec une médiane à 77  $\mu\text{mol/L}$  (12-425). Les médianes des ASAT et ALAT étaient respectivement à 636 (91-18770) et 298 (23-6667) UI/L. Dix-huit

patients avaient fait au moins une hypoglycémie sur les 96 chez lesquels la donnée avait été recueillie. La médiane des dosages de lactates était à 4,2 (1-24,1) mmol/L.

Au cours de leur hospitalisation, 48 (41%) et 45 (38%) patients ont reçu respectivement un remplissage ou des amines. Quarante-et-un (35%) ont reçu des diurétiques.

Une hyperhydratation supérieure à 2 L/m<sup>2</sup>/24 heures a été mise en place chez 31 (26%) patients qui avaient une médiane de CPK à 33467 (6023-690760) UI/L. Le nombre de patients chez lesquels une alcalinisation avait été réalisée n'a pas pu être recueilli car la donnée était souvent absente.

Une dysfonction rénale (définie par une créatininémie supérieure à 2 fois la normale pour l'âge et le sexe) a été retrouvée chez 25 patients (21%). Dix-sept (25%) patients parmi les 67 chez lesquels la donnée était consignée dans le dossier étaient oliguriques voire anuriques avec une diurèse inférieure à 0,5 mL/kg/h pendant leur séjour.

Une épuration extra-rénale a été entreprise chez 13 patients (11%) qui avaient une médiane de CPK à 13194 (6023-192485) et dont 10 avaient une diurèse inférieure à 0,5 mL/kg/h. Parmi les patients dialysés, 8 sont décédés.

Parmi les 9 patients qui avaient des urines de couleur anormale, 2 ont été dialysés, aucun n'est décédé. On retrouvait 2 polytraumatismes, 2 maladies métaboliques, 1 déficit en *LPIN1*, 3 interventions chirurgicales lourdes et une infection virale chez un patient suivi pour une myopathie.

Parmi les 119 patients étudiés, 24 (20%) sont décédés au cours de l'épisode ou dans les suites immédiates (dans le mois après la sortie de l'hôpital) et 3 autres patients sont décédés plus tard. Aucun des 24 patients décédés pendant l'épisode rapporté n'est décédé directement à cause la rhabdomyolyse ; 18 d'entre eux avaient au moins une défaillance d'organe. La médiane des CPK des patients décédés était à 13770 UI/L (6023-192485). Seule une patiente qui est décédée au cours d'un autre épisode de rhabdomyolyse est décédée dans un contexte d'hyperkaliémie réfractaire.

**Tableau III : description clinique**

	Total (n=118)	Réa (n=64)	Hors réa (n=54)	p
<b>A l'arrivée</b>				
AEG - n (%)	33 (28)	20 (31)	13 (24)	0,4
Fièvre - n (%)	31 (26)	19 (30)	12 (22)	0,4
Myalgies - n (%)	25 (21)	5 (8)	20 (37)	<0,01
Coma - n (%)	13 (11)	12 (19)	1 (2)	<0,01
Symptômes viraux - n (%)	33 (28)	18 (28)	15 (28)	1
<b>Au cours du séjour hospitalier</b>				
Atteinte respiratoire - n (%)	55 (47)	45 (70)	10 (19)	<0,01
Intubés - n (%)	59 (50)	55 (86)	4 (8)	
Signes hémodynamiques - n (%)	59 (50)	53 (83)	6 (11)	<0,01
Troubles de la conscience - n (%)	18 (15)	16 (25)	2 (4)	<0,01
Sédation - n (%)	21 (18)	20 (31)	1 (2)	<0,01
<b>Prise en charge, évolution</b>				
Remplissage - n (%)	48 (41)	44 (69)	4 (8)	P<,001
Amines - n (%)	45 (38)	42 (66)	3 (6)	P<,001
Diurétiques - n (%)	41 (35)	38 (59)	3 (6)	P<,001
Hyperhydratation - n (%)	31 (26)	18 (28)	13 (24)	NS
Alcalinisation - n (%)	NA	NA	NA	
Dialyse - n (%)	13 (12)	13 (20)	0 (0)	<0,01
Décès - n (%)	24 (21)	22 (35)	2 (4)	<0,01

**Réa : patients hospitalisés dans un service de réanimation ; Hors réa : patients hospitalisés dans un autre service ; AEG=altération de l'état général. p : comparaison des fréquences dans les services de réanimation vs les autres services.**

## Etiologies

Chez 60 patients (50%), la cause de la rhabdomyolyse (**tableau IV**) était connue dès leur admission à l'hôpital. A la sortie, le diagnostic était considéré comme certain chez 89 patients (75%).

Pour tous les patients sauf pour 4, au moins une étiologie a été évoquée par les médecins qui avaient pris en charge le patient lors de son hospitalisation ou était évidente à la relecture du dossier. Chez 40 patients (34%), plusieurs étiologies pouvaient être mises en cause. Trente-trois d'entre eux (83%) étaient hospitalisés en réanimation.

Chez 12 patients (10%), une maladie métabolique était la cause principale de la rhabdomyolyse et il persistait une suspicion non confirmée de maladie métabolique chez 10 autres patients. Parmi les maladies métaboliques en cause, on notait les causes suivantes : 1 cytopathie mitochondriale, 3 déficits en VLCAD, 3 déficits en LCHAD, 1 déficit en protéine trifonctionnelle, 1 acidurie glutarique de type II et 1 glycogénose de type IA (qui était retrouvée chez un patient suivi pour une dystrophie musculaire de Duchenne).

Trente-neuf patients (33%) avaient eu au moins un examen métabolique. Pour 31 patients, une biopsie musculaire avait été réalisée et était anormale chez tous les patients sauf pour 2 pour lesquels le résultat ne figurait pas dans le dossier.

On retrouvait une mutation dans le gène *LPIN1* chez 3 patients sur les 7 pour lesquels la recherche avait été effectuée.

Vingt-quatre patients (20%) avaient une myopathie confirmée dont 17 avaient une dystrophie musculaire de Duchenne et 2 une myopathie de Becker.

Les infections bactériennes ou virales pouvaient être une cause de la rhabdomyolyse chez 20 (17%) patients. Seuls 7 patients (6%) avaient une suspicion d'infection virale qui aurait pu être la cause unique de la rhabdomyolyse, mais cette infection n'était certaine pour aucun patients. La médiane des CPK de ces patients était à 7759UI/L (6427-12982).

Tableau IV : Description étiologique

	n (%)	CPK médiane (min-max)	Décès n (%)
<b>Dg connu à l'entrée</b>	60 (50)	10118 (6511-163990)	11 (18)
<b>inconnu</b>	59 (50)	16399 (6023-690760)	13 (22)
<b>Causes multiples</b>	40 (34)	19602 (6023-690760)	15 (38)
<b>Cause unique</b>	75 (63)	11355 (6211-96099)	9 (12)
<b>Défaillance viscérale</b>	30 (25)	11808 (6023-192485)	17 (57)
<b>Myocardite</b>	6 (5)	22844 (7988-192485)	2 (33)
<b>Infection virale</b>	10 (8)	27241 (6023-192485)	4 (40)
<b>Infection bactérienne</b>	6 (5)	10447 (6023-40197)	3 (50)
<b>Polytraumatisé</b>	18 (15)	9878 (6589-53420)	2 (11)
<b>Chirurgie</b>	17 (14)	9489 (6683-163990)	4 (24)
<b>Métabolique</b>	12 (10)	26230 (8152-78603)	2 (17)
<b>Mutation <i>LPIN1</i></b>	3 (3)	96099 (57545-690760)	0 (0)
<b>Myopathie</b>	24 (20)	17615 (6511-54216)	0 (0)
<b>Ischémie localisée</b>	7 (6)	21967 (6589-21967)	2 (29)
<b>AVC</b>	2 (2)	31667 (16211-47124)	2 (100)
<b>IdM</b>	2 (2)	11593 (10926-12260)	1 (50)
<b>Dermatomyosite</b>	1 (1)	21208	0 (0)
<b>Toxique</b>	1 (1)	8116	0 (0)

Dg : diagnostic ; IdM : infarctus du myocarde ; AVC : Accident vasculaire cérébral

## Démarche diagnostique

Pour 59 patients (50%), la cause de la rhabdomyolyse était inconnue à leur arrivée à l'hôpital. Parmi ces patients, le diagnostic a pu être déterminé avec certitude chez 29 (49%) mais est resté incertain chez 30 patients (51%).

Les patients pour lesquels le diagnostic était déterminé avec certitude étaient plus souvent hospitalisés dans les services de neurologie et de métabolisme et aucun dosage n'avait été réalisé aux urgences. Les valeurs de CPK initiales et maximales, l'âge moyen, le nombre de décès n'étaient pas différents selon que le diagnostic était ou non déterminé.

Les 30 patients sans cause certaine étaient hospitalisés en réanimation médicale (11 patients, 37%) ou chirurgicale (4 patients, 13%), en service de neuro-métabolisme (4 patients, 13%), aux urgences (8 patients, 6%) et dans d'autres services de médecine (3 patients, 10%). Lorsque l'on analyse les explorations menées chez les patients dont le diagnostic n'était pas évident à l'arrivée, on constate que les patients sans diagnostic certain n'ont pas été explorés de façon plus approfondie que ceux pour lesquels le diagnostic était finalement identifié. En effet, 14 de ces patients (47%) n'étaient pas explorés sur le plan métabolique et seuls 6 patients (20%) avaient eu une biopsie de muscle (après réalisation d'un bilan métabolique). Seules les explorations virologiques étaient plus fréquemment réalisées. Les lactates étaient dosés chez 18 patients et retrouvés supérieurs à 5 chez 10 patients (**tableau V**).

Les 6 patients chez lesquels une biopsie de muscle avait été réalisée avaient aussi eu un bilan métabolique.

Parmi ces 30 patients pour lesquels aucune cause à la rhabdomyolyse n'a pu être identifiée de façon certaine, il persistait une suspicion de maladie métabolique chez 10 d'entre eux (associée à une autre cause pour 9). Tous ces patients sauf un avaient eu des explorations métaboliques mais seuls 3 d'entre eux avaient eu une biopsie musculaire.

Quatre patients avaient eu une recherche de mutation du gène *LPIN1* (toujours après réalisation d'un bilan métabolique), finalement négative alors que 20 avaient des CPK supérieures à 10000 UI/L (dont 13 supérieures à 20000 UI/L).

Quatorze patients n'avaient eu ni bilan métabolique ni biopsie de muscle ; parmi eux, 9 n'avaient eu aucun examen infectieux diagnostique (8 patients vus aux urgences (CPK médiane : 9233 UI/L (6427-14151) et 1 en réanimation médicale). Les 8 patients des urgences n'ont pas été revus dans notre hôpital.

Chez 17 patients, il existait une infection virale mais soit non vérifiée (6 patients) soit ne semblait pas suffisante pour expliquer la rhabdomyolyse. Chez 4 patients, aucun diagnostic n'était évoqué (3 avaient eu un bilan métabolique).



**Tableau V : Comparaison des groupes de patients avec et sans diagnostic certain**

<b>Dg inconnu à l'arrivée (n=59)</b>				
		<b>Dg certain (n=29)</b>	<b>Dg incertain (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>CPK initiales</b>	Médiane (min-max)	9173 (48-555700)	7389 (66-42730)	0,31
<b>CPK max</b>	Médiane (min-max)	16400 (6023-690760)	15680 (6119-208600)	0,9
<b>Age moyen ± SD.</b>		4,6 ± 3,7	5,8 ± 4,5	0,3
<b>Sexe masculin, n (%)</b>		22 (76)	14 (47)	0,02
<b>Décès, n (%)</b>		7 (24)	6 (21)	0,8
<b>Services</b>				
	Réa médicale, n (%)	9 (31)	11 (37)	
	Réa cardiochir, n (%)	1 (3)	2 (7)	
	Neurologie, n (%)	10 (34)	2 (7)	
	Métabolisme, n (%)	4 (14)	2 (7)	0,003
	Soins intensifs, n (%)	0 (0)	2 (7)	
	Autres médecine, n (%)	5 (17)	3 (10)	
	Urgences, n (%)	0 (0)	8 (27)	
<b>Explorations réalisées</b>				
	Bactériologie, n (%)	13 (45)	19 (63)	0,15
	Virologie, n (%)	12 (41)	20 (67)	0,051
	Points redox, n (%)	8* (50)	4** (24)	0,35
	CAOu, n (%)	11 (39)	14 (48)	0,9
	Acylcarnitines, n (%)	14 (48)	14 (47)	0,9
	Beta oxydation	5# (36)	5### (33)	0,7
	Echo cœur, n (%)	26 (90)	18 (62)	0,02
	Biopsie muscle, n (%)	16• (62)	6•• (30)	0,005

**Dg : diagnostic ; Réa : réanimation ; CAOu : Chromatographie des acides organiques urinaires ; Echo : échographie. p : comparaison des groupes de patients avec et sans diagnostic certain.**

**\*13 données manquantes ; \*\* 13 données manquantes ; # 15 données manquantes ; ### 14 données manquantes ; • 3 données manquantes ; ••10 données manquantes**

## Discussion

### Intérêt de l'étude

Cette étude est la première description des causes de rhabdomyolyses en pédiatrie qui rapporte une large série de patients avec des taux de CPK élevés au delà d'un seuil à 6000 UI/L. En effet, les rares études publiées jusqu'ici s'intéressent à *l'ensemble* des rhabdomyolyses avec un seuil de CPK supérieur à 1000 UI/L. Du fait de la distribution de ces taux, les patients avec des taux de CPK très élevés sont peu nombreux dans ces études. Notre travail permet donc de décrire les causes de rhabdomyolyses associées à ces taux de CPK très élevés (ici, supérieurs à 6000 UI/L). Nous avons fait l'hypothèse que la description de ce groupe de rhabdomyolyses intenses permettrait de mettre en évidence des spécificités tant étiologiques que cliniques par rapport aux séries rapportées dans la littérature.

La comparaison, bien que simplifiée, des groupes de patients selon les taux de CPK (CPK comprises entre 1000 et 6000 UI/L et CPK supérieures à 6000 UI/L) nous permet de mettre en évidence une différence de mortalité significative avec une mortalité plus importante chez les patients qui ont des CPK plus élevées. Cette différence n'est pas expliquée par les hospitalisations en réanimation puisqu'elles sont moins fréquentes chez les patients qui ont des CPK supérieures à 6000 UI/L. Nous n'avons pas pu recueillir le nombre de maladies métaboliques chez les 978 patients qui avaient des CPK supérieures à 1000 UI/L ce qui ne nous permet pas de comparer leur fréquence dans les deux groupes. Cependant, le nombre d'hospitalisations dans le service de maladies métaboliques est plus important chez les patients qui ont des CPK supérieures à 6000UI/L.

Cette étude a été réalisée dans un hôpital pédiatrique au sein duquel toutes les spécialités qui prennent en charge des rhabdomyolyses sont représentées. On y trouve en particulier un service d'accueil des enfants polytraumatisés, un service de chirurgie cardiaque, des services de réanimation (médicale, chirurgicale, cardiovasculaire), un service de néphrologie, un service de neurologie pédiatrique avec un centre de référence des maladies neuromusculaires et un service de maladies métaboliques (centre de référence des maladies métaboliques de l'enfant et de l'adulte). Ce recrutement permet de ne pas ignorer les causes plus rares de rhabdomyolyse. En revanche, il constitue un biais de recrutement qui génère probablement une surreprésentation des étiologies les plus rares.

### Morbidité, mortalité

Dans notre étude, 64 patients (54%) avaient été hospitalisés dans un service de réanimation (médicale, chirurgicale ou cardiovasculaire) et la plupart de ces patients présentaient des signes de défaillance respiratoire, hémodynamique ou neurologique. Du fait de la complexité des

pathologies réanimatoires, les causes de rhabdomyolyses étaient intriquées chez ces patients : infection, défaillance viscérale, ou cause de l'hospitalisation.

Une insuffisance rénale a abouti à une dialyse chez 13 patients (12%), soit un taux moindre que ce qui est rapporté dans la littérature chez l'enfant. Cependant, ce résultat sous-estime l'incidence de l'insuffisance rénale chez nos patients : le calcul de la clairance de la créatinine ou l'estimation du débit de filtration glomérulaire n'ont pas pu être réalisés car la taille était absente dans les dossiers et que peu de patients avaient des dosages de créatinine urinaire. Afin d'évaluer les patients qui présentent une dysfonction rénale, nous avons utilisé une des définitions utilisée pour évaluer la dysfonction rénale parmi les autres dysfonctions d'organe en réanimation [30]. Nous avons retrouvé une dysfonction rénale chez 25 patients (21%) ce qui est plus proche de ce qui est décrit dans la littérature.

Notre étude retrouve une mortalité importante (20%), plus élevée que ce qui est décrit dans la littérature [10,11,31]. Si, comme les études de la littérature, on exclut les 24 patients qui ont une myopathie, le taux de mortalité atteint 25%. Les CPK des patients décédés n'étaient pas différentes des CPK des autres patients. La plupart des patients qui sont décédés étaient hospitalisés dans des services de réanimation. Seuls deux patients hospitalisés dans d'autres services (métabolisme et cardiologie) sont décédés. Aucun patient décédé au cours de l'épisode de rhabdomyolyse rapporté ici n'est décédé directement à cause de la rhabdomyolyse c'est-à-dire à cause d'un trouble ionique. Une défaillance d'organe était présente chez 75% des patients décédés. On note cependant qu'une patiente, pour laquelle une mutation dans le gène *LPIN1* a été mise en évidence à la suite de cet épisode de rhabdomyolyse, est décédée un an plus tard au cours d'une récurrence avec une hyperkaliémie massive et réfractaire. Pour la plupart de nos patients, les causes du décès sont multiples et il a été difficile de préciser la cause directe à partir du dossier.

## **Etiologies**

Les étiologies retrouvées dans cette étude sont différentes de celles décrites dans la littérature. En effet, on retrouve 10% de rhabdomyolyses intenses d'origine *métabolique* alors que les taux rapportés dans la littérature pédiatrique se situent entre 1,5 et 5,5% [9–11]. Cette différence peut être expliquée d'une part par le choix du seuil de CPK, confirmant notre hypothèse que les étiologies sont différentes selon les taux de CPK mais également par la présence d'un centre de référence des maladies métaboliques.

Trois patients présentaient une mutation dans le gène *LPIN1*. L'un d'entre eux est décédé l'année suivant l'épisode de rhabdomyolyse décrit dans notre étude. Il s'agit d'une maladie grave qui peut se compliquer d'un arrêt cardiaque lié aux complications hydroélectrolytiques et nécessite donc

une prise en charge spécifique au moment d'une poussée de rhabdomyolyse. Sa recherche devrait donc être envisagée devant les rhabdomyolyses sévères non expliquées.

Notre étude retrouve un taux de rhabdomyolyses attribuables à une *infection virale ou bactérienne* (13%) plus faible que ce qui est rapporté habituellement dans la littérature [9–11,31] chez l'enfant (25-55%). En particulier, pour 7 patients (6%), la seule cause qui a été évoquée était une infection virale mais celle-ci n'a jamais été confirmée. La seule étude qui incluait les patients adultes avec des taux de CPK supérieurs à 5000 UI/L [27] retrouvait des causes virales dans une proportion comparable (9,3%). Ce faible taux de rhabdomyolyses d'origine infectieuse peut être expliqué par le choix de la population mais aussi par la définition utilisée pour définir les étiologies infectieuses : nous ne les avons considérées comme en cause que lorsque l'agent infectieux était formellement retrouvé, ce qui n'est pas le cas des autres études pédiatriques.

Nous avons retrouvé 24 patients (20%) pour lesquels la cause de la rhabdomyolyse était une *myopathie*. Ces patients sont habituellement considérés différemment des patients présentant d'autres causes d'élévation des CPK. En effet, ils présentent de façon chronique une élévation majeure des CPK sans jamais développer de complication et le diagnostic est le plus souvent évident cliniquement. Dans notre étude, nous constatons de même qu'aucun patient n'est décédé ni ne présentait de signe de décompensation hémodynamique ou rénale.

Enfin, notre étude retrouve chez 34% des patients plusieurs causes associées à l'origine de la rhabdomyolyse. Chez ces patients principalement hospitalisés en réanimation, plusieurs causes de rhabdomyolyse peuvent être intriquées avec les complications : les situations de choc, les infections, les toxiques. Ce sont des causes de rhabdomyolyses mais elles peuvent aussi être des complications de situations cliniques liées à une rhabdomyolyse sévère. La mortalité chez ces patients est plus importante (38% vs 12%) et ils présentent plus souvent des complications de réanimation comme des défaillances hémodynamique, respiratoire ou neurologique. Cet élément a été mis en évidence chez l'adulte [8] avec jusqu'à 60% des patients pour lesquels plusieurs causes pouvaient expliquer l'accès de rhabdomyolyse. On peut donc s'interroger sur la place de l'augmentation des CPK : s'agit-il d'un événement en soi qui précipite le décès ou simplement d'un marqueur d'une situation clinique critique ? Notre étude ne permet pas de répondre précisément mais l'association des causes chez ces patients et l'existence de défaillances viscérales avec une situation d'ischémie liée au choc nous incite à penser qu'il s'agit plutôt d'un signe supplémentaire de gravité.

## Démarche diagnostique

Plusieurs études se sont intéressées à la description des causes de rhabdomyolyses chez l'adulte ou l'enfant, d'autres articles émettent des recommandations d'investigations diagnostiques. Notre étude présente l'originalité de décrire les examens complémentaires qui ont été réalisés.

Comme décrit dans les recommandations des experts, il existe deux situations distinctes : soit le contexte fournit de façon évidente la cause de la rhabdomyolyse, soit elle doit être recherchée lors du séjour.

Chez les 30 patients pour lesquels le diagnostic reste incertain, 14 (47%) n'ont pas été explorés de façon exhaustive et les examens métaboliques recommandés n'ont pas été réalisés.

Huit d'entre eux ont été vus aux urgences et devant des signes cliniques modérés et un tableau peu inquiétant, ils n'ont pas été revus malgré des CPK élevées. Nous n'avons pas d'élément pour savoir si un contrôle de CPK avait été prévu (sauf pour 2 patients). Chez ces 8 patients, le diagnostic de myosite virale a été posé sans documentation microbiologique et devant des signes cliniques assez peu spécifiques. Chez 10 autres patients, une maladie métabolique restait suspectée malgré la réalisation d'un bilan métabolique et seuls 3 avaient eu une biopsie de muscle (dont deux anormales). Pour 11 patients hospitalisés en réanimation, aucune cause de rhabdomyolyse ne pouvait être établie de façon certaine ; 8 d'entre eux avaient eu un bilan métabolique, les 3 autres avaient plusieurs pathologies intriquées complexes sans explication claire à l'épisode de rhabdomyolyse.

On constate donc que les patients avec des rhabdomyolyses intenses chez lesquels la cause de la rhabdomyolyse n'est pas certaine n'ont pas eu tous les examens recommandés par la littérature [26]. Cette différence n'est pas expliquée par la gravité puisque la mortalité est la même chez les patients avec et sans diagnostic certain. Le fait que les examens n'ont pas été approfondis est justifié par la reconnaissance du diagnostic de myosite virale dans la littérature comme un diagnostic ne nécessitant pas d'examen complémentaire. Certains patients présentaient un tableau compatible avec ce diagnostic. Néanmoins, l'existence de plusieurs maladies métaboliques se présentant comme des accès aigus de rhabdomyolyses sans spécificité particulière nous incite à une certaine prudence avec au moins un respect strict des consignes données en matière de contrôle des CPK à distance et d'exploration en cas de persistance d'une élévation des CPK ou de récurrence.

Finalement, au regard de notre étude, seule une faible proportion des patients chez lesquels on retrouve une rhabdomyolyse doit être explorée sur le plan métabolique (**figure 8**). Pour la moitié des patients, la rhabdomyolyse est « prévisible » compte tenu du contexte : il s'agit des traumatismes, des myopathies, des interventions chirurgicales lourdes ou de l'existence d'une ischémie localisée. Pour d'autres patients, si la rhabdomyolyse n'est pas prévisible, elle peut être

clairement expliquée par l'anamnèse : il s'agit de certaines maladies métaboliques connues, de la prise de certains toxiques, de situation de choc clairement expliquées.

Une fois le diagnostic posé pour ces patients, seuls 45 patients restent sans explication à leur rhabdomyolyse. Ce sont ces patients qu'il est impératif d'explorer. Notre étude permet de mettre en évidence 3 mutations dans le gène *LPIN1*, 2 maladies métaboliques et 1 dermatomyosite, soit une fréquence importante de maladies rares lorsque le diagnostic n'est pas évident. Cependant, comme on l'a vu dans notre étude, il n'y a pas d'explication certaine à la rhabdomyolyse chez 30 patients alors que toutes les explorations métaboliques n'ont pas été réalisées.

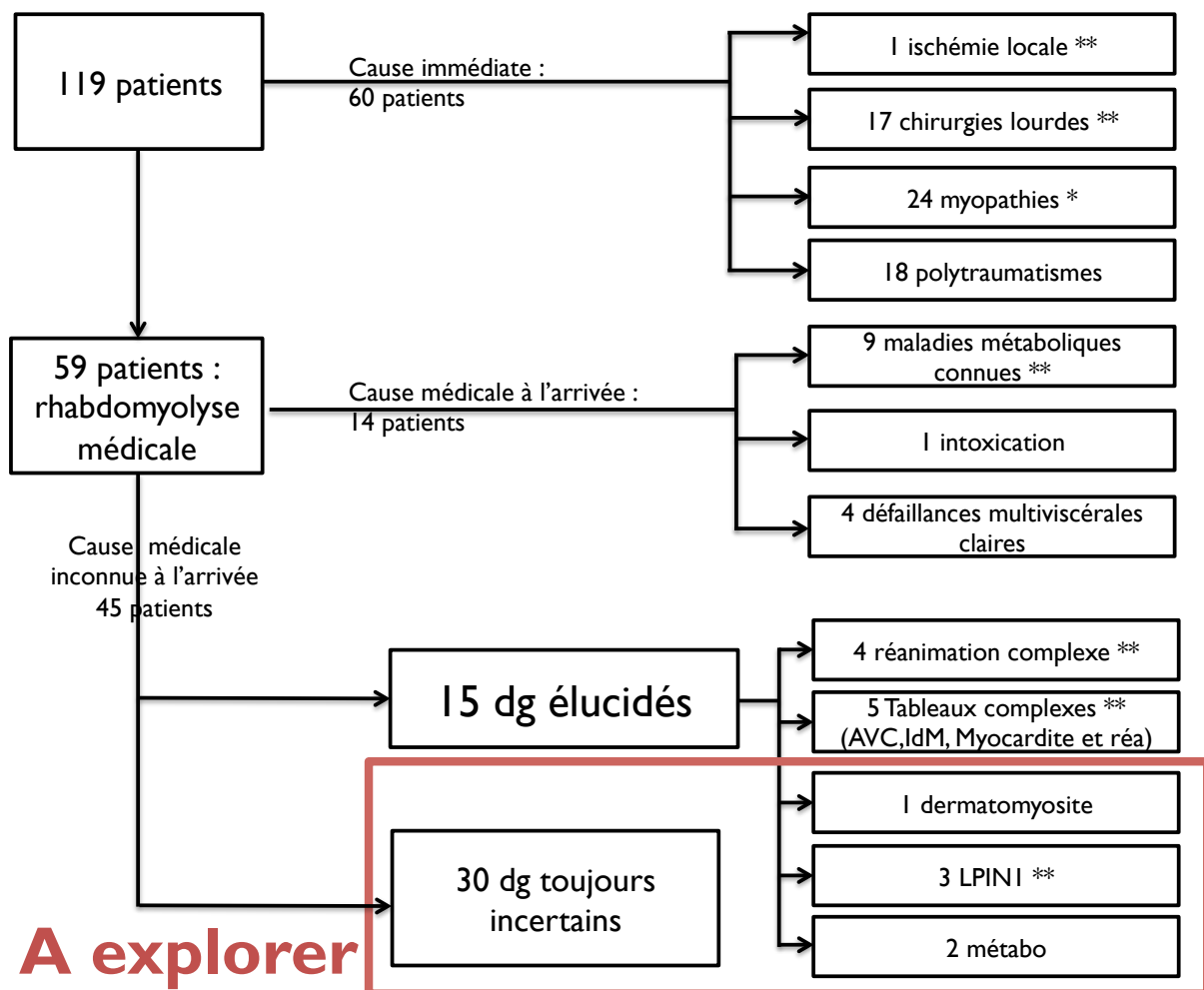


Figure 8 : Synthèse des patients à explorer en l'absence d'étiologie évidente ou certaine.

\* dont une myopathie associée à une maladie métabolique

\*\* plusieurs autres causes associées

## **Limites de l'étude**

L'analyse étiologique que nous avons voulu réaliser a été limitée par le caractère rétrospectif de notre étude. Parfois, il pouvait être difficile d'établir la cause de rhabdomyolyse retenue par les médecins qui avaient vu le patient, d'autres fois, la relecture du dossier ne nous semblait pas cohérente avec les conclusions.

Le taux de récurrence chez nos patients n'a pas pu être analysé étant donné le nombre trop faible de patients revus et ne pouvait être établi de façon fiable du fait du caractère rétrospectif de notre étude.

Nous n'avons pas exclu les patients avec des élévations de CPK chroniques car pour la plupart des patients, nous n'avions pas de contrôle du taux.

Au regard de la comparaison des résultats de notre étude avec ceux de la littérature en terme de décès, d'évolutions et d'étiologies, il semble que le choix de notre seuil a été pertinent. Cependant, le seul fait d'avoir choisi un seuil introduit arbitrairement un biais d'inclusion et une perte d'information. De plus, du fait des limites méthodologiques inhérentes aux études rétrospectives, seule une étude prospective avec des explorations étiologiques menées de façon plus systématique pourrait permettre de mieux appréhender les causes de rhabdomyolyses.

## **Conclusion**

Cette étude a permis de décrire la présentation clinique, l'évolution, la gravité et les étiologies des rhabdomyolyses avec des taux de CPK supérieurs à 6000 UI/L. Ce sous-groupe se distingue par ses étiologies et une surmortalité du reste des patients présentant une rhabdomyolyse décrits dans la littérature. Cette surmortalité est probablement expliquée par la présence d'une défaillance d'organe et l'hospitalisation en réanimation. Lorsque les patients ne sont pas hospitalisés en réanimation, la mortalité reste faible et comparable avec ce qui est décrit dans la littérature. Les maladies métaboliques sont fréquentes dans notre étude mais pour certains patients le diagnostic n'est pas connu sans que toutes les investigations aient été faites laissant penser que certaines n'ont pas été diagnostiquées. En l'absence d'étude bien menée sur la démarche diagnostique à suivre devant un épisode de rhabdomyolyse sévère, il est important de suivre les recommandations des experts et d'éliminer de façon la plus certaine une maladie métabolique ou génétique et de savoir renouveler les examens.



## Annexe : Comparaison de notre étude avec la littérature

	Inclusion	Patients	CPK (UI/L)	Décès	IRA/Dialyse	métabolique	Infection	Traumatisme	Chirurgie	Myopathie	Corrélation CPK- évolution	Corrélation CPK- étiologie
Notre étude	Laboratoire	119 enfants	>6000	20%	- / 12%	10%	15,1%	15,1%	14,3%	20,2%		
Mannix 2006 [10]	Laboratoire	191 enfants	>1000	7%	4,7% / -	1,6%	38%	26%	-	exclus	Oui CPK-créatinine	Oui : métaboliques CPK>6000
Zepeda-Orozco 2008 [31]	Mots clés	28 enfants	>1000	0	39% / 25%	causes inconnues	43%	10,7%	-	exclus	Tendance mais non significative	Non recherchée
Watanabe 2001 [9]	Mots clés	18 enfants	590- 71760	33%	50% / 33%	5,5%	55%	-	-	-	Oui : IRA	Non recherchée
Perreault 2011 [11]	Laboratoire	130 enfants	>1000	10%	21% / -	1,5%	25,4%	18,5%	18,5%	Exclus	Non recherché	suspectée
Mackay 1999 [32]	Mots clés	38 enfants	248- 14154	0	0	-	26%	-	-	-	Non	Non
Talving 2013 [19]	Traumatisé et soins intensifs	521 enfants	7-44060		13,4% / -	-	-	-	-	-	Oui : IRA- CPK>3000	-
Veenstra 1993 [27]	Laboratoire	97, adulte	>5000	34%	51% / -		9,3%	7,2%		2,1%	Oui : IRA Non : mortalité	Toxiques-CPK
Kumar 2009 [33]	Sepsis + mots clés	103 adulte	>2000	59%	- / 100%	-	-	-	-	-	Non : biologie- CPK	-
Brown 2004 [15]	Traumatisé et soins intensifs	1771 CPK>520	>520	16%	10% / 5%			100%			IRA-CPK>5000 non : mortalité	-
Melli 2005 [8]	Mots clés	475 (4-95 ans)	>975	3,4%	46% / -	2%	NA	9%		10%	Oui : CPK-fonction rénale	

## Bibliographie

1. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis -- an overview for clinicians. *Crit Care*. avr 2005;9(2):158-169.
2. Al-Ismaili Z, Piccioni M, Zappitelli M. Rhabdomyolysis: pathogenesis of renal injury and management. *Pediatr Nephrol*. 20 janv 2011;26:1781-1788.
3. Guis S, Mattei J-P, Cozzone PJ, Bendahan D. Physiopathologie et tableaux cliniques des rhabdomyolyses. *Revue du Rhumatisme*. oct 2005;72(9):796-806.
4. Elsayed EF, Reilly RF. Rhabdomyolysis: a review, with emphasis on the pediatric population. *Pediatr Nephrol*. 16 juin 2009;25:7-18.
5. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med*. 1 oct 2007;2(3):210-218.
6. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: Complications and treatment. *Eur J Intern Med*. déc 2008;19(8):568-574.
7. Warren JD, Blumberg PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: A review. *Muscle Nerve*. mars 2002;25(3):332-347.
8. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*. nov 2005;84(6):377-385.
9. Watanabe T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol*. 1 déc 2001;16:1072-1075.
10. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute Pediatric Rhabdomyolysis: Causes and Rates of Renal Failure. *Pediatrics*. 1 nov 2006;118:2119-2125.
11. Perreault S, Birca A, Piper D, Nadeau A, Gauvin F, Vanasse M. Transient Creatine Phosphokinase Elevations in Children: A Single-Center Experience. *J Pediatr*. oct 2011;159(4):682-685.
12. Hue V, Martinot A, Fourier C, Cremer R, Leteurtre S, Leclerc F. Acute rhabdomyolysis in the child. *Arch Pediatr*. août 1998;5(8):887-895.
13. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med*. oct 2009;67(9):272-283.
14. Scharman EJ, Troutman WG. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review. *Ann Pharmacother*. janv 2013;47(1):90-105.
15. Brown CVR, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC. Preventing Renal Failure in Patients with Rhabdomyolysis: Do Bicarbonate and Mannitol Make a Difference? *J Trauma*. juin 2004;56(6):1191-1196.

16. Allison RC, Bedsole DL. The other medical causes of rhabdomyolysis. *Am. J. Med. Sci.* août 2003;326(2):79-88.
17. Landau ME, Kenney K, Deuster P, Campbell W. Exertional rhabdomyolysis: a clinical review with a focus on genetic influences. *J Clin Neuromuscul Dis.* mars 2012;13(3):122-136.
18. Yousef MA, Vaida S, Somri M, Mogilner J, Lanir A, Tamir A, et al. Changes in creatine phosphokinase (CK) concentrations after minor and major surgeries in children. *Br J Anaesth.* juin 2006;96(6):786-789.
19. Talving P, Karamanos E, Skiada D, Lam L, Teixeira PG, Inaba K, et al. Relationship of creatine kinase elevation and acute kidney injury in pediatric trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* mars 2013;74(3):912-916.
20. Das AM, Steuerwald U, Illsinger S. Inborn errors of energy metabolism associated with myopathies. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010;2010:340849.
21. Chabrol B, Lonlay P de. *Maladies métaboliques héréditaires.* Rueil-Malmaison Cedex: Doin; 2011.
22. Quinlivan R, Jungbluth H. Myopathic causes of exercise intolerance with rhabdomyolysis. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(10):886-91.
23. Michot C, Hubert L, Brivet M, De Meirleir L, Valayannopoulos V, Müller-Felber W, et al. LPIN1 gene mutations: a major cause of severe rhabdomyolysis in early childhood. *Hum Mutat.* 17 mai 2010;31:E1564-E1573.
24. Zeharia A, Shaag A, Houtkooper RH, Hindi T, De Lonlay P, Erez G, et al. Mutations in LPIN1 Cause Recurrent Acute Myoglobinuria in Childhood. *Am J Hum Genet.* oct 2008;83(4):489-494.
25. Bergounioux J, Brassier A, Rambaud C, Bustarret O, Michot C, Hubert L, et al. Fatal Rhabdomyolysis in 2 Children with LPIN1 Mutations. *J. Pediatr.* juin 2012;160(6):1052-1054.
26. Sabouraud P, Cuisset J-M, Cances C, Chabrier S, Antoine JC, Richelme C, et al. Diagnostic approach of hyperCKemia in childhood. *Arch Pediatr.* juin 2009;16(6):678-680.
27. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994;9(6):637-641.
28. Fernandez C, De Paula AM, Figarella-Branger D, Krahn M, Giorgi R, Chabrol B, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology.* 22 mai 2006;66(10):1585-1587.
29. Bourrillon A, Brémond-Gignac D, Brion F, Chabrol B. *Pédiatrie pour le praticien.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2011.
30. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference:

Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics\*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005;6(1):2-8.

31. Zepeda-Orozco D, Ault BH, Jones DP. Factors associated with acute renal failure in children with rhabdomyolysis. *Pediatric Nephrology*. 8 juill 2008;23:2281-2284.

32. Mackay MT, Kornberg AJ, Shield LK, Dennett X. Benign acute childhood myositis: laboratory and clinical features. *Neurology*. 10 déc 1999;53(9):2127-2131.

33. Kumar AA, Bhaskar E, Palamaner Subash Shantha G, Swaminathan P, Abraham G. Rhabdomyolysis in Community Acquired Bacterial Sepsis – A Retrospective Cohort Study. Bozza PT, éditeur. *PLoS ONE*. 29 sept 2009;4:e7182.

## **Description rétrospective des rhabdomyolyses intenses de l'enfant**

L'objectif de notre étude est de décrire la présentation clinique, l'évolution et les étiologies des rhabdomyolyses intenses de l'enfant (CPK>6000 UI/L) et d'analyser la démarche diagnostique mise en place pour en déterminer la cause.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective sur 5 ans sur les patients de moins de 18 ans hospitalisés à l'hôpital Necker-Enfants Malades (Paris) qui avaient un dosage de CPK supérieur à 6000 UI/L.

**Résultats :** 119 dossiers ont été étudiés. La médiane des CPK maximales était à 13120 UI/L (6023-690760). Soixante-quatre patients (54%) étaient hospitalisés en réanimation, 31 (26%) en neuro-métabolisme, 8 (7%) aux urgences et 16 (13%) dans d'autres services. Ils présentaient une altération de l'état général (28%), des myalgies (21%) ou des symptômes viraux (28%). Au cours du séjour, 12% ont été dialysés et 20% sont décédés. Pour 50% des patients, la cause de la rhabdomyolyse était connue à l'arrivée ; le diagnostic a été déterminé avec certitude dans 25% des cas et est resté incertain chez 25%. Les causes de l'épisode étaient des défaillances viscérales (28%), des infections (15%), des traumatismes (15%), de la chirurgie lourde (14%), des maladies métaboliques (10%), des myopathies (20%), des mutations LPIN1 (3%). Plusieurs causes expliquaient la rhabdomyolyse chez 34%. Pour 47% des patients sans diagnostic certain, les explorations étiologiques recommandées n'avaient pas été réalisées.

**Conclusion :** les patients qui présentent des CPK supérieures à 6000 UI/L sont souvent hospitalisés en réanimation et ont une mortalité élevée. Ils sont plus susceptibles d'avoir une maladie métabolique que les patients avec des CPK moins élevées.

**Mots clés :** rhabdomyolyse, créatine kinase, métabolisme, insuffisance rénale aiguë, enfants

## **Retrospective description of very high-CK rhabdomyolysis in children**

### **Summary**

The goals of our study were to describe the clinical presentation, the evolution and the etiologies of high-CPK rhabdomyolysis (CPK>6000 IU/L) in children and then to analyze the diagnostic approach carried out to establish its cause.

**Patients and methods:** We performed a retrospective study of patients under 18 who were hospitalized in our pediatric hospital and had CPK levels higher than 6000 IU/L.

**Results:** 119 files (75 males and 44 females) were found and studied. The median of the highest CPK was 13120 IU/L (range 6023-690760). 64 patients (54%) had been hospitalized in intensive care units, 31 (26%) in the neurometabolism department, 8 (7%) in the emergency room and 16 (13%) in other departments. They exhibited an alteration of clinical status (28%), myalgia (21%) or symptoms of viral infection (28%). 46% had respiratory symptoms and 50% hemodynamic failure; 12% were dialyzed and 20% died. For 50%, the cause of the rhabdomyolysis was already known on admission. In 25% the diagnostic has been established with certainty while the others 25% remained uncertain. The most common causes were visceral failures (28%), myopathies (20%), infections (15%), trauma (15%), surgery (14%), metabolic diseases (10%), *LPIN1* mutations (3%). In 34%, different causes could explain the rhabdomyolysis. For 47% of the patients with uncertain diagnosis, the advised etiologic explorations had not been done.

As a conclusion, causes of rhabdomyolysis with CPK levels higher than 6000 IU/L are specific. These patients are more often hospitalized in intensive care units and have a higher mortality rate. They are also more likely to have a metabolic disease than patients with lower CPK rates.

**Mots clés :** rhabdomyolysis, creatine kinase, metabolic diseases, acute kidney injury, children