

HYPERTHERMIE MALIGNNE PER-ANESTHESIQUE

Yves Meymat

SAR 4 - Hôpital des Enfants

Cas n°1 :

**Fille - âgée de 6 mois - intervention pour cure de division palatine en 1991
Antécédent de torticoli congénital**

Induction anesthésique inhalatoire par Halothane et N₂O

Apparition pendant la phase d'induction :

- tachycardie**
- spasme des masséters puis hypertonie généralisée avec opistotonos**
- main d'accoucheur**

Interruption de l'anesthésie → amendement des signes

**Nouvelle tentative d'induction avec monitoring de la température :
réapparition de la même symptomatologie et montée rapide à 38° C →
interruption définitive de l'anesthésie.**

Biologie : acidose mixte et CPK augmentées

**Exploration des parents : père HMS - diagnostic ultérieur de Central Core
Disease**

Intervention réalisée quelques mois plus tard sous Propofol seul...

Cas n°2 :

Garçon - âgé de 15 ans - frère de la précédente - Myopathie (Central Core Disease) - non testé mais considéré comme HMS - intervention pour arthrodèse étendue du Rachis dans le cadre de sa myopathie en 2007 - Eviction de tout halogéné - circuit « vierge »

Apparition au bout de 3 heures d'anesthésie d'une tachycardie progressivement croissante avec PetCO₂ rapidement à 100 mmHg et température à 39°C sans hypertonie (patient curarisé)

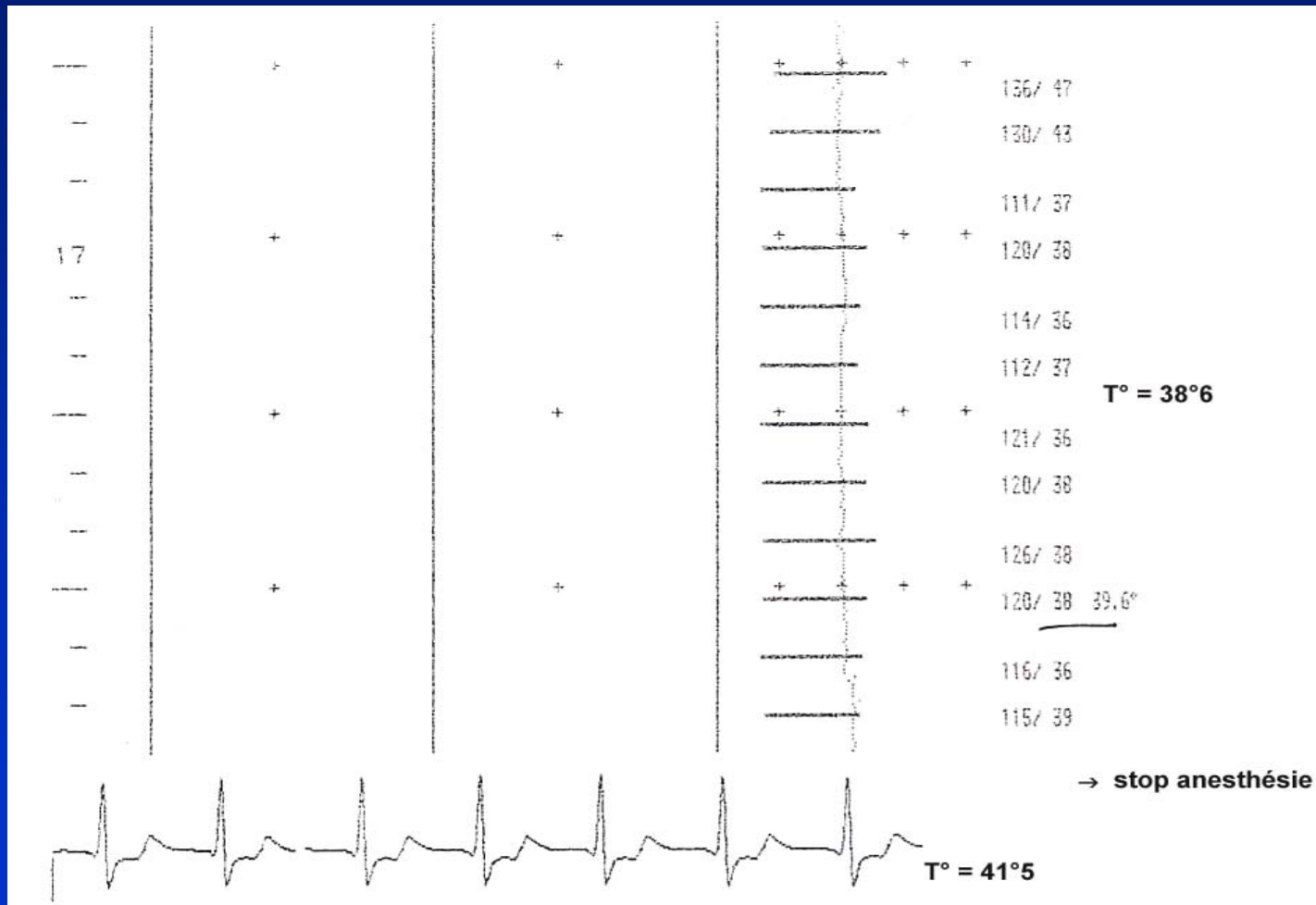
Mise en route d'un traitement par Dantrolène et disparition progressive des signes en 1 heure - poursuite de l'intervention
Biologie : acidose mixte modérée et élévation des CPK non significative dans le contexte d'une intervention rachidienne.

Diagnostic étiologique ?

- complication autre qu'HM ?**
- résidus d'halogénés non détectés ?**
- Stress ?**

Cas n°3 :

Patient adulte ASA 1u - Appendicectomie compliquée – entretien après 1heure d'AG : Isoflurane/fentanyl



100/36



+



+



+



+

+

108/35

101/35

41.5°

99/36

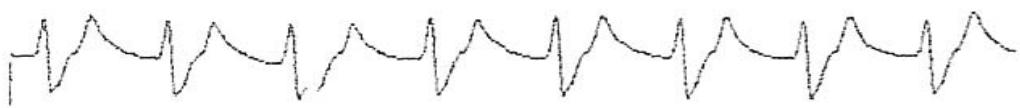
97/37

115/40

40.8°

**CO2 exp >> 10
stop anesthésie
Dantrolène IV + glaçage**

→ **Bicarbonate 42‰**



105/43

131/0

→ **arrêt cardiaque**

**MCE : 3 min
Adrénaline 1+2+3 mg
Bicarbonate 42 ‰**

→ **Déibrillation**



+



+



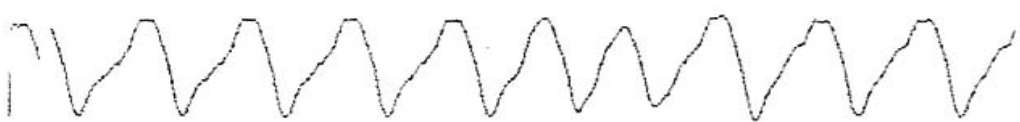
+

+

+

0/0 39.3°

166/56



+



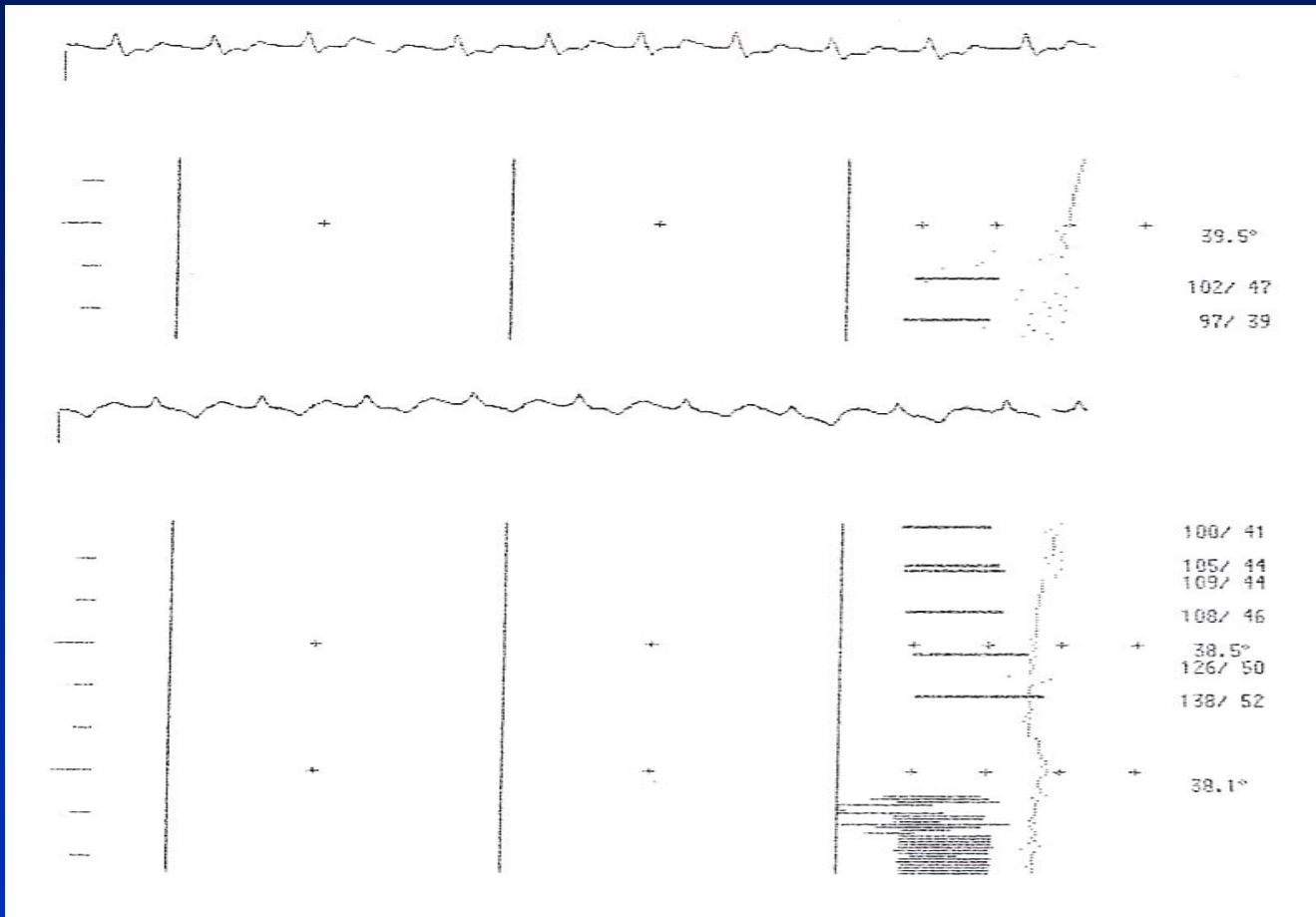
+



+

+

+



Gaz du sang et ionogramme

- PH 6,82
- pCO₂ 10,8 Kpa
- H₂CO₃ 12 Mmole
- K⁺ 8,2 Mmole

Objectifs

Indispensables	Connaissances
<p data-bbox="268 419 687 515">Suspecter la crise PRÉCOCEMENT</p> <p data-bbox="268 596 931 644">Mettre en route le traitement</p> <p data-bbox="268 725 862 821">Confirmer le diagnostic et mettre en route l'enquête</p> <p data-bbox="268 902 940 999">Reconnaître et anesthésier un patient HMS</p>	<p data-bbox="1071 429 1290 476">Incidence</p> <p data-bbox="1071 582 1700 696">Physiopathologie de la crise et de ses conséquences</p> <p data-bbox="1071 796 1534 843">Principes génétiques</p>

Il s'agit d'une urgence vitale !

Un accident rare mais pas exceptionnel

- **Incidence**

- **1/250 000 (forme fulminante)**
- **1/62 000 (association avec succinylcholine)**
- **1/85 000 (en l'absence de succinylcholine)**
- **Pédiatrie : 1/60 000**
- **Sujets HMS : 1/10 000**
- **Anesthésiste avec 1 000 patients/an pendant 35 ans : 4 sujets HMS et 1/6 avec véritable crise d'HM**
- **Nbre de nouveaux cas en France : 20 - 40 /an (pour 8 000 000 actes dont 80% avec AG dont 77% avec halogéné)**

Un accident rare mais pas exceptionnel

- **Gravité**
 - **Expressivité clinique de l'ordre de 35 à 50 %**
 - **Mortalité spontanée : 80 - 90 % (1960)**
 - **Actuellement < 5 % car**
 - **Pronostic =**
PRECOCITE DU DIAGNOSTIC ET DU TRAITEMENT
- **Traitement spécifique**
 - **Dantrolène**

Physiopathologie de la crise

- L'HM est associée à un trouble de l'homéostasie calcique dans la cellule musculaire.
- Les canaux calciques qui gèrent les mouvements de Ca entre réticulum sarcoplasmique et myoplasme s'ouvrent de manière précoce et prolongée en présence d'agent déclenchant.
- Les canaux impliqués sont :
 - Les récepteurs à la ryanodine (RYR1) +++
 - Les récepteurs aux dihydropyridines (DHPR) ±

Physiopathologie de la crise

- Les agents déclenchants :

- Tous les agents halogénés avec délais variables suivant l'agent

- Sévo - Des > Iso > Halo

- La succinylcholine ne déclenche l'HM qu'en association avec un halogéné

- aucun cas décrit

- élément aggravant de l'HM induite par halogénés

- Le stress ?

- Descriptions de crises sans exposition

- Modèle porcin = porcine stress syndrome (PSS) :

- mutation RYR1 générant une HM en cas

- d'exposition aux halogénés ou à un stress intense

Physiopathologie de la crise

- L'élévation de Ca^{++} libre myoplasmique conduit à une cascade biochimique de destruction de la cellule musculaire :
 - État de contracture (permanente)
 - Emballement de l'activité mitochondriale et production de chaleur
 - Augmentation de la consommation d' O_2
 - Augmentation de la production de CO_2 (acidose respiratoire)



En l'absence de traitement...

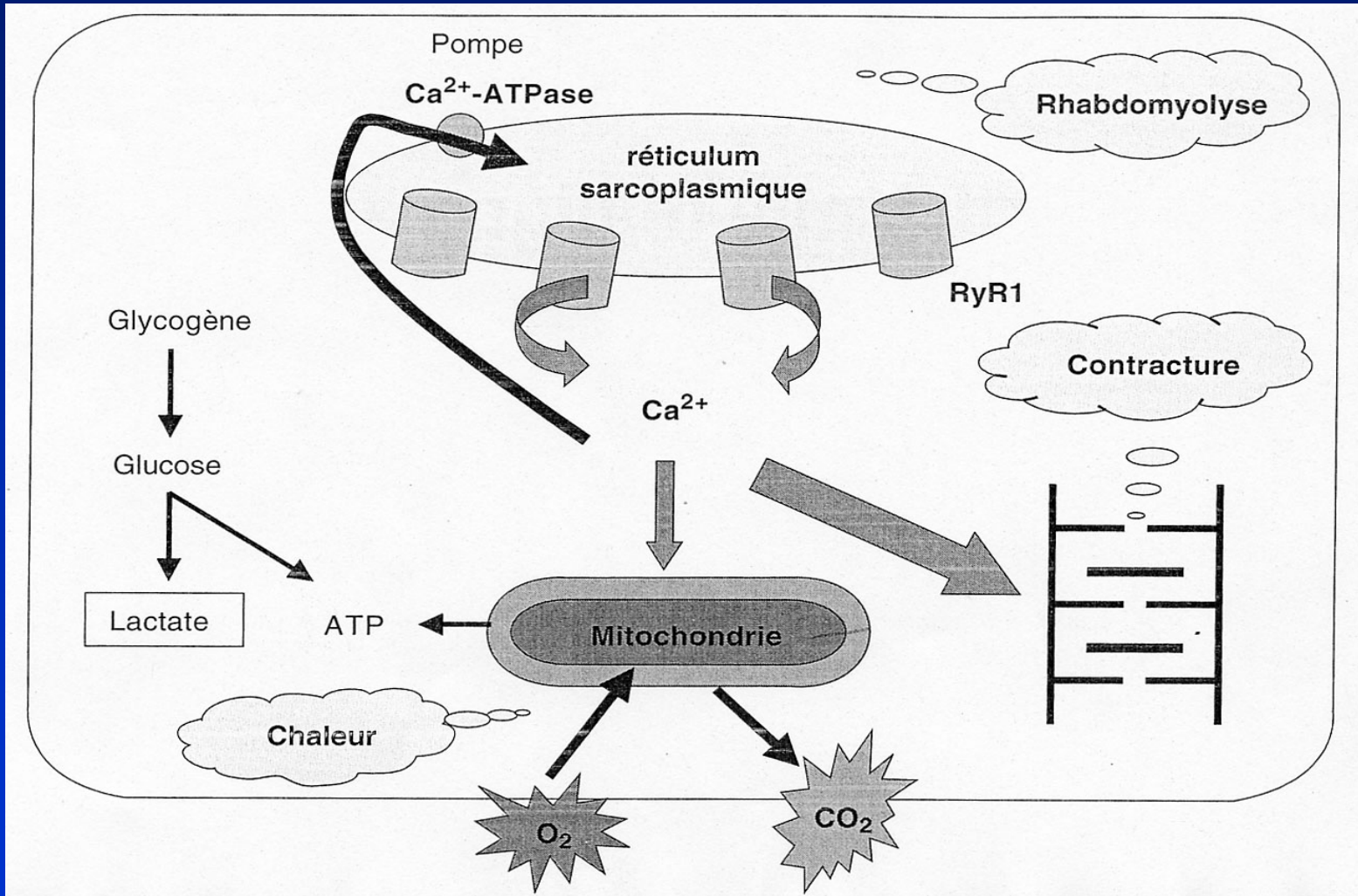
Physiopathologie de la crise

... en l'absence de traitement :



- Épuisement du métabolisme aérobie
- Augmentation du métabolisme anaérobie (acidose métabolique)
- Arrêt des pompes membranaires consommatrices d'énergie (CA⁺⁺-ATPase ; NA⁺/K⁺-ATPase...)
- Rhabdomyolyse aiguë avec hyperkaliémie et troubles du rythme cardiaque
- Défaillance multiviscérale
- Élévation des CPK et Myoglobine (2-12 heures après début de crise)
- HM = maladie du muscle squelettique mais trouble de l'homéostasie du Ca possible dans d'autres tissus (cœur, cerveau, foie...)

Physiopathologie de la crise



Une myopathie génétique asymptomatique

- Il s'agit d'une myopathie asymptomatique dans laquelle l'expression clinique est provoquée par le contact avec un agent déclenchant, le plus souvent un gaz anesthésique halogéné.
- La transmission est autosomique dominante et implique le plus souvent une mutation sur le gène codant pour le canal calcique RYR de type 1, situé sur le chromosome 19. L'expression est essentiellement sur le muscle squelettique mais aussi sur le lymphocyte.
- Il existe une grande hétérogénéité génétique : 30 mutations du RYR1 identifiées et 1 mutation sur le gène CACNA1S (récepteur aux DHPR)
 - Grande variabilité clinique
 - Difficultés du dépistage clinique et génétique

Une myopathie génétique asymptomatique

- La sensibilité HM est associée à un type de myopathie (Central Core Disease CCD)
 - Le CCD est une myopathie congénitale de transmission autosomique dominante avec atteinte des muscles proximaux et images de « cores » au centre des fibres
 - Le CCD est associé à des mutations du gène RYR1
- Pathologies apparentées :
 - **Syndrome Malin des Neuroleptiques :**
 - Le SMN est induit par l'action toxique directe des neuroleptiques sur la fibre musculaire aggravé par blocage dopaminergique et dysrégulation hypothalamique.
 - Durée supérieure
 - Tests HM négatifs
 - Pas de caractère familial
 - Si SMN : pas de risque vis à vis de l'HM

Une myopathie génétique asymptomatique

- Pathologies apparentée :

- **Coup de chaleur d'effort (CCE)**

Exercice intense entraînant hyperthermie à 40°C, Coma, rhabdomyolyse et collapsus.

Pas de relation prouvée mais \exists des tests HM + chez des CCE.

Test à proposer si antécédent de CCE

- **Maladies musculaires et risque d'HM**

Il n'existe aucune parenté génétique entre dystrophies musculaires (Duchenne, Becker...) et HM et CCD. Ces myopathies atteignent le muscle strié, cardiaque et même lisse et sont liées à l'X.

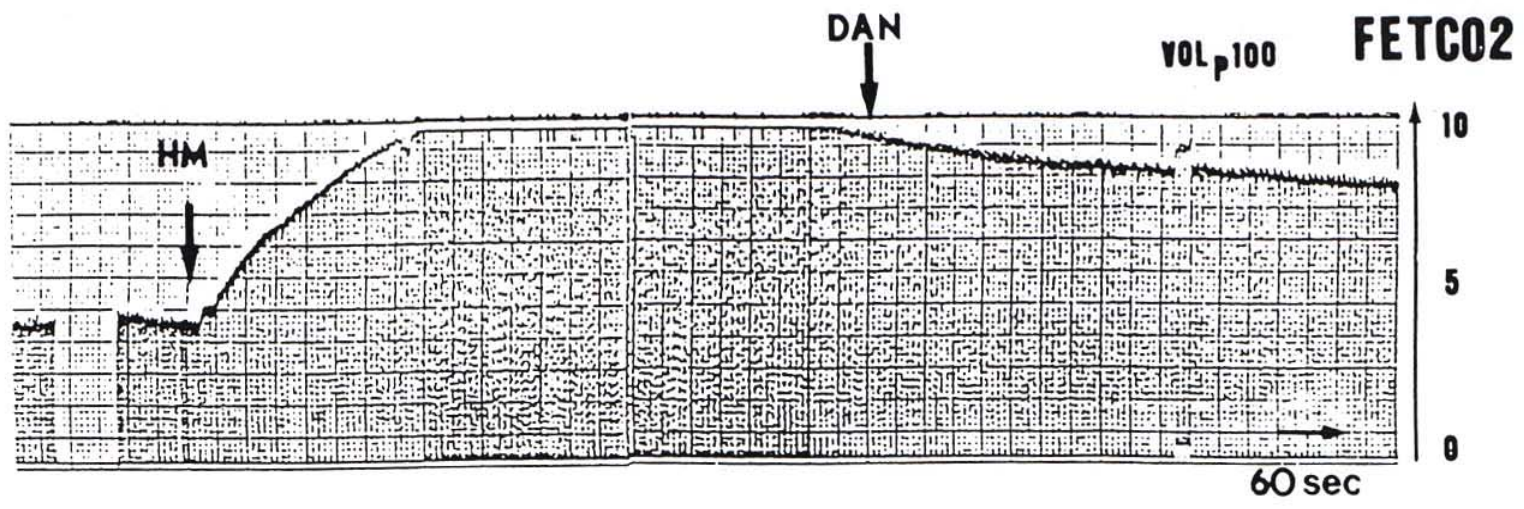
La fragilité de la membrane musculaire, les remaniements de structure font courir le risque de rhabdomyolyse avec hyperkaliémie en cas d'utilisation des halogénés ou de la succinylcholine

Diagnostic de la crise d'HM

- L'élévation de la température
 - 1°C toutes les 5' et jusqu'à 43 - 44°C dans les formes fulminantes
 - **Signe tardif !!!**

- Spasme des masséters
 - **Contracture permanente contrariant l'intubation**
 - **50 % des spasmes = HMS**
- Tachycardie
- Rigidité musculaire localisée
- Acidose respiratoire ($\text{PetCO}_2 > 55$ mmHg en VC)

Signes précoces



Diagnostic de la crise d'HM

- **L'Hyperthermie**
- **Les sueurs**
- **La contracture généralisée**
- **Les troubles du rythme et de la conduction**
- **La désaturation**
- **Le collapsus cardiovasculaire**
- **L'arrêt cardiaque**
- **L'insuffisance rénale aiguë**
- **Les défaillances multiviscérales**

Signes tardifs

Diagnostic de la crise d'HM

Les signes biologiques

Acidose respiratoire puis métabolique réalisant une acidose mixte

Hyperkaliémie

Puis signes de rhabdomyolyse

- élévation des CPK (x 100)**
- myoglobulinémie**
- myoglobulinurie**

Puis signes de défaillance polyviscérales

- cytolysé hépatique**
- insuffisance rénale oligo-anurique**
- troubles de l'hémostase (CIVD...)**

Diagnostic de la crise d'HM

Les formes cliniques

- **Forme typique fulminante (en quelques minutes) - rare (6% des crises) mais le + souvent létal**
- **Formes à développement + lent**
- **Formes incomplètes :**
 - **Syndrome hypermétabolique sans signes d'atteinte musculaires**
 - **Hypercapnie isolée ou masqué par l'hyperventilation**
 - **Rhabdomyolyse postopératoire inexpliquée**
 - **Spasme des masséters isolé**
 - **Forme récurrente avec remontée des CPK**

Diagnostic de la crise d'HM

Les diagnostics différentiels

Mais tout doute doit faire traiter !

- **Hypercapnie d'origine ventilatoire, ou par résorption massive en coelioscopie, ou par réveil peropératoire**
- **Spasme des masséters sous succinylcholine**
- **Réchauffement excessif**
- **Augmentation importantes des CPK (interventions chirurgicales majeures, succinylcholine...)**
- **Septis peropératoire**

2 tableaux cliniques ne sont plus considérés comme évocateurs d'HM

- **Fièvre postopératoire**
- **Arrêt cardiaque peropératoire (Succinylcholine et myopathie dystrophique sans lien avec l'HM)**

Principes du traitement spécifique

Même si le diagnostic est incertain, l'expression clinique étant très variable, le traitement spécifique ne souffre aucun retard

→ Dantrolène (DANTRIUM®)

Utilisation depuis 1982 dans l'HM

Composé hydantoïque utilisé en neurologie pour traiter la spasticité musculaire - actuellement seule indication IV pour l'HM

- Fixation sur le récepteur RYR1 et inhibition du relargage de Ca^{++} à partir du réticulum sarcoplasmique
- T1/2 β de 12 heures après bolus IV (métabolisme hépatique et élimination rénale)
- Efficace si utilisé précocement
- Inefficace au stade tardif

Confirmation du diagnostic : diagnostic de la sensibilité vis à vis de l'HM

- Tests de contracture in vitro = seuls tests validés pour le diagnostic de sensibilité à l'HM
 - Biopsie musculaire fraîche (test extemporané) au niveau du vaste int. ou ext. cuisse sous ALR sans infiltration
 - Test caféine - halothane (exposition à des [C] croissantes) : chaque test x 2 → 4 fragments
 - Biopsie impossible chez l'enfant < 30 kg et < 12 ans → test des parents
 - Classement :
 - HMS : au moins 1 test + à caféine et halothane
 - HMN : aucune réponses sur les divers fragments
 - HME (équivoque) : seul un test halothane (HMEh) ou caféine (HMEc) est positif - considéré comme HMS
 - Centres spécialisés :
Lille, Marseille, Paris Robert Debré, Grenoble

Confirmation du diagnostic : diagnostic de la sensibilité vis à vis de l'HM

- Tests de contracture in vitro

- **A qui proposer les tests ?**

- Ne pas proposer l'éviction des déclencheurs par défaut

- Indications des tests:

- antécédent personnel ou familiaux d'HM ou de crise évocatrice
 - parents de « probant » < 30 kg ou 12 ans : la négativité n'élimine pas une néo mutation chez l'enfant
 - élévation chronique des CPK non expliquée
 - hyperthermie d'effort ou coup de chaleur
 - myopathie à « central core »

- Tests génétiques

- **DNA test (lymphocytes) - test de mutation**

Confirmation du diagnostic : diagnostic de la sensibilité vis à vis de l'HM

