

## Hyperthermie maligne

R. Krivosic-Horber. AF. Dalmas

*Unité hyperthermie maligne, Centre des maladies rares neuromusculaires, Pole Anesthésie-Réanimation,  
Hôpital Roger Salengro, CHRU Lille, 59037 Lille, France*

R KRIVOSIC Anesthésie Salengro Bâtiment modulaire rue Eugène Avinée

CHRU LILLE 59037

Tél 0681408653

Mail : [renee.krivosic@chru-lille.fr](mailto:renee.krivosic@chru-lille.fr)

### Points essentiels

- L'hyperthermie maligne de l'anesthésie (HM) est une complication pharmacogénétique de l'anesthésie potentiellement mortelle sans traitement. L'anomalie responsable se situe au niveau du canal calcique du réticulum sarcoplasmique appelé sensible à la ryanodine (RyR1).
- Le dépistage du risque HM doit être systématique en consultation d'anesthésie.
- Il repose sur l'interrogatoire car les patients sont le plus souvent asymptomatiques.
- Le diagnostic de la sensibilité HM chez les personnes à risque repose sur les tests de contracture sur biopsie musculaire et/ou une recherche de mutation RYR1 dans l'ADN sanguin.
- L'absence de mutation HM n'élimine pas le diagnostic de sensibilité HM après une crise suspecte HM, car tout le gène n'est pas exploré.
- La découverte d'une mutation causale HM confirme le diagnostic et permet le dépistage familial.
- Le diagnostic précoce de la crise HM repose sur l'élévation du CO<sub>2</sub> expiré.
- Le traitement repose sur l'arrêt de l'halogéné et l'administration de Dantrolène dont la présence est obligatoire dans tout site d'anesthésie (circulaire 1999).
- L'anesthésie des sujets à risque est possible partout en respectant le protocole d'exclusion des agents déclenchant.

L'hyperthermie maligne de l'anesthésie (HM) est une complication rare, mais potentiellement grave, définie comme une réponse anormale aux agents anesthésiques halogénés et/ou au curare dépolarisant chez des personnes présentant une anomalie génétique affectant le muscle strié squelettique. Le mécanisme de la crise est un hypermétabolisme paroxystique induit dans le muscle strié squelettique par tous les agents anesthésiques volatils halogénés et/ou le curare dépolarisant, chez des individus souffrant d'une anomalie génétique le plus souvent sans expression clinique pathologique. Cette crise évolue vers la mort en l'absence de diagnostic et de traitement. La désignation « Hyperthermie Maligne » a persisté bien que l'hyperthermie soit un symptôme tardif de la crise. Ce désordre pharmacogénétique est généralement lié à des mutations dans le canal calcique récepteur de la ryanodine (RyR1) du réticulum sarcoplasmique (RS) du muscle squelettique. Les crises HM déclenchées par l'anesthésie s'observent non seulement chez l'homme mais également dans d'autres espèces, en particulier certaines races de porcs. L'existence de ce modèle animal a permis la compréhension du mécanisme de la crise, la découverte d'un traitement efficace le dantrolène et la localisation des anomalies génétiques responsables [1-4]. La Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) a publié sur son site web des recommandations d'expert en 2013 [5].

## 1. Dépistage des patients à risque en consultation d'anesthésie

L'utilisation d'un arbre décisionnel facilite le dépistage des patients à risque en consultation (**figure 1**). La première question à poser concerne l'existence d'un antécédent personnel ou familial d'une complication anesthésique. En cas d'événement évoquant une crise HM, des informations précises sont recherchées : idéalement le patient ou ses parents sont porteurs d'un document signé par l'anesthésiste qui a fait le diagnostic de la crise HM précisant les circonstances de ce diagnostic. Il peut posséder une carte individuelle émanant d'un centre HM décrivant le résultat d'un diagnostic par tests de contracture ou analyse génétique. S'il s'agit d'un antécédent familial, il faut identifier le lien familial entre la personne suspecte de crise HM et la personne qui doit avoir une anesthésie. Dessiner un arbre généalogique permet de déterminer la réalité et le degré du risque. L'HM de l'anesthésie a une transmission autosomique dominante. Les enfants et frères et sœurs ont un risque de  $\frac{1}{2}$  d'avoir hérité de la mutation causale HM.

L'absence d'antécédent de type HM n'élimine pas le risque HM, même en cas d'exposition antérieure aux anesthésiques déclenchants [6].

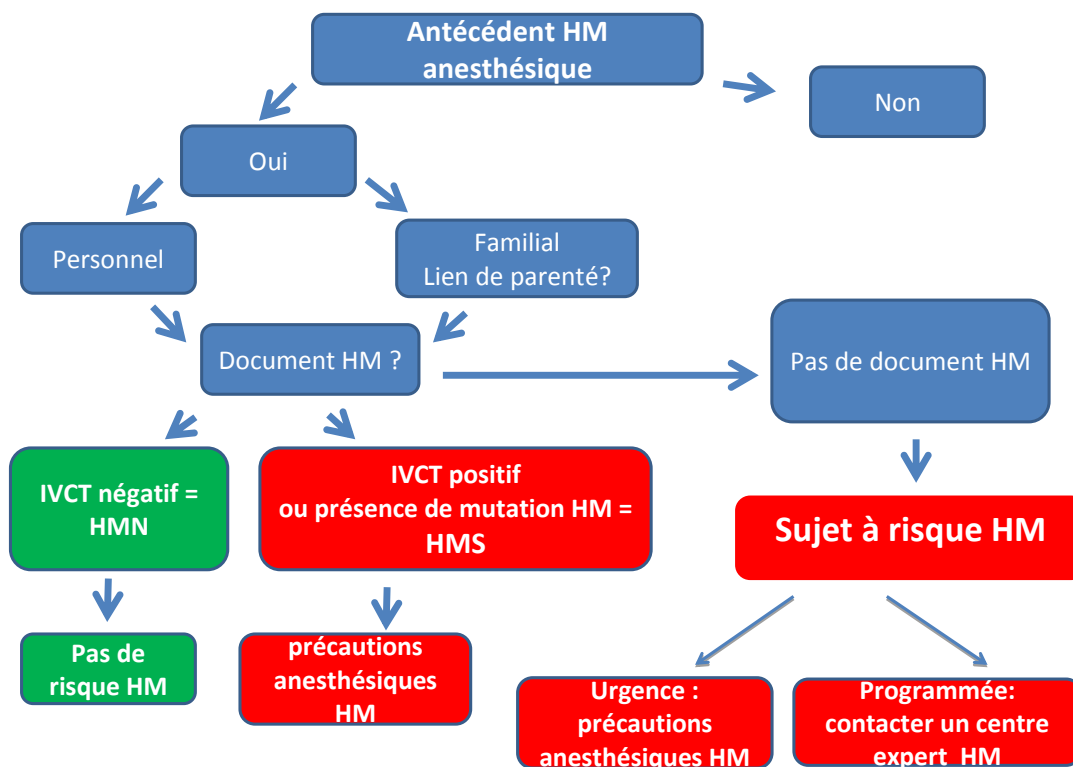


Figure 1.- Dépistage du risque HM en consultation d'anesthésie

IVCT: In Vitro Contracture Tests; HMS: HM sensible (IVCT positif); HMN: HM negative (IVCT négatif)

Comme l'HM est une anomalie rare et le plus souvent sans expression clinique pathologique, les étapes de la confirmation de l'existence d'une sensibilité HM ne peuvent être connues de tous les médecins. Il est recommandé que l'anesthésiste contacte l'un des centres experts HM\* afin de préciser le risque HM par les investigations nécessaires (paragraphe 2). En pratique, sauf si le patient est porteur d'un document précisant clairement s'il a été classé HMN ou HMS, l'anesthésiste devra prendre une décision en fonction du degré d'urgence de l'anesthésie : 1) réaliser sans attendre une anesthésie sans risque HM, 2) reporter l'anesthésie en concertation avec le chirurgien ou autre médecin qui demande l'anesthésie pour attendre les résultats des examens.

D'autres situations à risque HM peuvent être détectées en consultation d'anesthésie :

- Les myopathies congénitales à cores associées au gène RYR1 nécessitent des anesthésies réalisées avec des précautions HM. L'élévation chronique inexplicée des CPK peut être un indicateur d'une myopathie congénitale entraînant un risque HM et justifie une anesthésie avec précaution et un contact avec un centre HM. Les patients sous statines doivent être interrogés sur leur taux de CPK. [7-9]
- Les dystrophies musculaires dont les plus fréquentes sont les maladies de Duchenne de Boulogne et de Becker, atteignent le muscle strié, le muscle cardiaque et parfois le muscle lisse. La fragilité de la membrane musculaire de ces patients, marquée par une rhabdomyolyse chronique, entraîne un risque d'arrêt cardiaque par hyperkaliémie en cas d'exposition à un halogéné et/ou à la succinylcholine [10]. Ces agents sont donc à

éviter chez les patients porteurs d'une dystrophie musculaire, même s'il n'existe aucune similitude génétique, ni donc de mécanisme commun avec l'HM. Les anesthésies doivent être réalisées avec des précautions HM.

- Lors de situations hors anesthésie répertoriées comme étant à risque HM : hyperthermie grave d'effort ou rhabdomyolyse grave d'effort [11], il est recommandé que l'évaluation du risque HM chez le patient et les membres de sa famille ainsi que la décision d'investigations complémentaires fassent l'objet d'une réflexion pluridisciplinaire associant anesthésiste expert HM, généticien, neurologue et le patient lui-même.
- Les antécédents de syndrome malin des neuroleptiques ne constituent pas une situation à risque d'HM anesthésique [12].

## 2. Quels examens proposés pour affiner le diagnostic ? Génétique et/ou biopsie ?

Chez les patients à risque, il est recommandé de préciser le diagnostic de sensibilité HM par « In Vitro Contracture Tests (IVCT) » sur biopsie musculaire ou analyse génétique de l'ADN extrait du sang périphérique.

### 2.1. La biopsie musculaire

Le test de référence consiste à reproduire l'exposition pharmacologique aux agents déclenchants selon le protocole du Groupe Européen de l'HM (EMHG), sur des fragments de muscle fraîchement prélevés : ce sont les tests de contracture à l'halothane et à la caféine appelés « In Vitro Contracture Tests : IVCT ». Les IVCT sont indiqués en première intention ou après un résultat négatif de l'analyse génétique. En effet, la sensibilité des IVCT est supérieure (99%) à celle de l'analyse de l'ADN extrait de sang périphérique (50%).

Dans tous les cas, le muscle doit être fraîchement prélevé dans le muscle vaste externe de la cuisse sous anesthésie locorégionale. Le muscle ne peut être ni conservé, ni transporté. Le patient doit se déplacer dans l'hôpital où sont réalisés ces tests. L'échantillon de muscle est placé immédiatement dans une solution de Krebs-Ringer, à la température ambiante, tamponné par du bicarbonate et oxygéné par du carbogène. Chaque fragment, fixé à une jauge de contrainte et stimulé électriquement est soumis à des concentrations croissantes d'halothane d'une part et de caféine d'autre part. La tension de la ligne de base et la hauteur des twitch sont enregistrées en permanence. L'halothane (H) ne provoque une élévation de la ligne de base (contracture) que chez le sujet sensible HM. La caféine (C) provoque une contracture dose dépendante sur les muscles normaux, cette courbe est déplacée vers la gauche sur le muscle sensible HM. La valeur seuil est la concentration minimale d'halothane ou de caféine pour laquelle une contracture soutenue de 0.2 g (2mN) ou plus se produit. Dans le protocole du groupe européen, chaque test est positif si la valeur seuil est  $\leq 2\%$  halothane ou 2 mMol de caféine. Les patients sont classés en 4 groupes diagnostiques : sensible (HMS), tests positifs pour l'halothane et la caféine ; non sensible (HMN), tests négatifs pour l'halothane et la caféine ; équivoque halothane (HMEh) ou équivoque caféine (HMEc) quand seul le ou les tests halothane ou caféine sont positifs, ces patients étant considérés en clinique comme sensibles HM. La sensibilité et la spécificité des tests effectués selon le protocole du groupe européen ont été estimées grâce à une corrélation avec le degré de probabilité de la

crise HM à 99% et 93,6% [13]. Ces tests restent le « gold standard » pour le diagnostic de la sensibilité HM car ils sont la preuve du phénotype HM et donc du risque anesthésique. Lorsqu'une crise HM est suspectée chez un jeune enfant, la recommandation est de tester par IVCT les deux parents du jeune probant. Si les deux sont HMN, ils ne sont pas à risque d'HM anesthésique et ne peuvent transmettre de mutation HM à leurs enfants. La recherche dans la famille est arrêtée. Mais l'enfant ne peut être déclaré HMN, car l'existence d'une néomutation bien que rare, demeure possible. Des IVCT seront nécessaires ultérieurement.

## 2.2. La génétique

L'HM est génétiquement hétérogène. Bien que six loci aient été localisés dans l'ensemble du génome par des études de liaison, seuls deux d'entre eux ont été caractérisés : les gènes du récepteur de la ryanodine (RYR1) [14] et de la sous-unité  $\alpha 1$  du récepteur des dihydropyridines (CACNA1S) [15], gènes codant pour les deux canaux calciques responsables du couplage entre l'excitation du muscle et sa contraction.

- Gène RYR1 : le récepteur de la ryanodine est composé de 4 sous-unités identiques. Chaque sous-unité est codée par un gène localisé sur le chromosome 19q13, le gène RYR1, composé de 106 exons qui codent pour un transcrite de 15,3 kb et une protéine de 5038 acides aminés. La protéine est formée d'un vaste domaine cytoplasmique, d'un canal calcique membranaire et d'une courte extrémité cytoplasmique. Le domaine cytoplasmique est principalement responsable de la régulation du canal calcique. L'identification de mutations dans le gène est basée sur le séquençage des exons à partir d'ADN génomique extrait d'un prélèvement sanguin ou sur celui de l'ARN extrait d'une biopsie de muscle squelettique chez des patients testés HMS. Plus de 200 mutations ont été identifiées à ce jour (<http://www.emhg.org>). Ce sont des mutations faux-sens qui substituent un acide aminé par un autre et, plus rarement, des délétions ou duplications de quelques acides aminés. Toutes n'ont pas de conséquences pathogènes sur la protéine. La mise en évidence d'un effet pathogène par un test fonctionnel est le critère déterminant pour différencier une mutation causale d'un simple polymorphisme. Les tests fonctionnels reposent sur l'expression de la protéine mutée dans un système reconstitué in vitro ou sur l'étude ex vivo de la protéine directement à partir d'une culture des cellules musculaires du patient atteint. Le relargage du calcium sarcoplasmique est mesuré après activation du récepteur en présence de différents effecteurs tels que l'halothane, la caféine ou le 4-chlorocrésol et comparé à des réponses de cellules témoins. Les mutations HM provoquent une hypersensibilité du canal à l'activation par les effecteurs, provoquant une sortie massive de calcium à l'origine de la contracture musculaire constatée lors d'une crise HM. Les explorations de RYR1 montrent de très nombreuses variations (plusieurs centaines) non utilisables à titre diagnostique. Actuellement une quarantaine de mutations dans le gène RYR1 ont été validées par un test fonctionnel (<http://www.emhg.org>). Les mutations HM sont essentiellement localisées dans trois domaines du gène RYR1. Les deux domaines cytoplasmiques MHS1 (N-terminal, acides aminés 35-614) et MHS2 (central, acides aminés 2129-2458) contiennent plus de 80 % des mutations HM actuellement validées dans ce gène. Ces deux domaines seraient en interaction pour stabiliser le canal calcique à l'état fermé. Le domaine MHS3 inclut le canal calcique et une courte extrémité cytoplasmique. La prévalence des mutations HM du gène RYR1 est variable. En France, sur 138 familles HMS non apparentées et ne présentant pas de myopathies congénitales, 44% sont porteuses de mutations

reconnues pathogènes par un test fonctionnel, dont 3 mutations, p.Arg614Cys, p.Gly341Arg et p.Arg2458His, retrouvées dans la moitié des cas. Le spectre des mutations varie au sein des populations européennes, mais reste méconnu dans la plupart des populations d'origine africaine et asiatique. Ainsi, la mutation p.Arg614Cys prévalente en France et en Allemagne est peu retrouvée en Grande-Bretagne où la mutation p.Gly2434Arg est très majoritaire. Il est actuellement difficile d'évaluer la part exacte que représentent les mutations du gène RYR1 dans l'HM, la recherche de mutation chez les patients atteints n'étant pas effectuée sur l'ensemble des exons en routine. On peut estimer autour de 80% l'implication du gène RYR1 dans l'HM à partir des études rapportées dans la littérature sur des panels de patients [16,17].

- Gène CACNA1S : le récepteur des dihydropyridines (DHPR) est composé de 5 sous-unités dont la sous-unité  $\alpha 1$  qui constitue le canal calcique et 4 sous-unités régulatrices. La sous-unité  $\alpha 1$  est codée par le gène CACNA1S, localisé sur le chromosome 1q32 et composé de 44 exons qui codent pour un transcrite de 6 kb et une protéine de 1873 acides aminés. Si la mutation p.Arg1086His identifiée dans une grande famille française a été la seule connue pendant plusieurs années, l'identification récente de trois autres mutations relance l'intérêt de la recherche de mutations dans ce gène lorsque le gène RYR1 est exclu chez des patients HMS. Les études fonctionnelles réalisées sur la mutation p.Arg1086His ont montré qu'elle augmentait la sensibilité de l'activation du canal RYR par le voltage et par la caféine, de manière similaire aux mutations HM du gène RYR1.

- l'analyse génétique pour le diagnostic de la sensibilité HM en pratique : toute analyse génétique fait l'objet d'un encadrement juridique en France (décret d'application 2000-570) qui impose une consultation de conseil génétique au patient et le recueil de son consentement écrit pour l'analyse génétique à des fins médicales dont les résultats sont remis au médecin prescripteur. Le criblage du gène RYR1 peut être effectué sur ADN extrait de sang périphérique soit sur des régions ciblées soit sur la totalité des exons. Alternativement, la recherche de mutations peut être effectuée sur la totalité du transcrite RYR1 à partir d'un fragment de muscle.

Deux situations différentes sont à considérer :

*a- Diagnostic de la sensibilité HM par recherche de mutation dans le gène RYR1*

Une telle recherche ne peut être initiée que sur indication clinique claire : crise HM documentée chez le patient (proband) ou un apparenté si le sang du proband n'est pas disponible. Si une mutation reconnue causale de sensibilité HM est trouvée, l'individu doit être considéré à risque de développer une crise HM en cas d'exposition aux anesthésiques déclenchants (HMS). En revanche, l'absence de mutation reconnue pathogène n'exclut pas le risque de sensibilité HM. [18]. La détection de variants génétiques de RYR1 ayant un impact non connu n'est pas rare et il revient au laboratoire de génétique moléculaire d'émettre un avis documenté sur le variant (analyse de la bibliographie et des bases de données). Tout individu porteur d'un variant de RYR1 potentiellement associé à l'HM doit être considéré comme à risque HM jusqu'à preuve du contraire.

*b-Test prédictif en cas de mutation familiale identifiée*

Lorsqu'une mutation RYR1 validée pour l'HM a été trouvée chez un patient ayant fait une crise documentée ou ayant des tests IVCT positifs (HMS), elle peut être recherchée en tant que prédictive de risque HM chez ses apparentés. Les apparentés porteurs de la mutation

doivent être considérés comme HMS. Les apparentés non porteurs de la mutation ne peuvent être considérés sans risque HM car ils peuvent être porteurs d'une autre anomalie susceptible d'entraîner un risque HM. La réalisation de tests IVCT peut être discutée pour éliminer tout risque supplémentaire. L'analyse génétique prédictive n'est pas recommandée chez les mineurs sauf en cas de bénéfice individuel direct.

### 3. Quel type d'anesthésie proposée chez les patients à risque ?

Il est recommandé de respecter trois principes absolus :

- exclure les agents anesthésiques volatils halogénés, quels qu'ils soient, ainsi que le curare dépolarisant (suxaméthonium) ;
- disposer d'un monitoring de la capnographie, et de la température centrale ;
- vérifier le protocole d'accès au dantrolène injectable.

L'hospitalisation ambulatoire est possible. La programmation est souhaitable en premier tour pour éviter les vapeurs d'anesthésique volatil dans le bloc opératoire. La préparation du respirateur dépend du modèle. La purge par un flux de 10 l/min de gaz en circuit ouvert varie entre 10 et 50 min suivant le type de respirateur, pour tenir compte des possibilités d'absorption des halogénés dans les circuits internes complexes [19]. Les évaporateurs sont enlevés pour éviter une erreur de manipulation. Le risque HM sera introduit dans la check-list. La prophylaxie par le dantrolène per os ou IV n'a pas d'indication actuelle. La technique anesthésique peut utiliser tous les anesthésiques locaux (y compris avec vasoconstricteurs), tous les hypnotiques intraveineux, tranquillisants, morphiniques, curares non dépolarisants et le protoxyde d'azote [19]. La surveillance en SSPI doit porter sur la couleur des urines et la température corporelle. Il n'a pas été publié de survenue de crise HM prouvée en respectant ces règles.

Un dosage de CPK préopératoire et postopératoire précoce est recommandé pour le suivi du patient.

### 4. Quelle gestion de la crise d'HM ? Pendant et après

4.1-Le traitement doit être débuté dès que le diagnostic est évoqué (**figure 2**). L'arrêt de l'administration de l'agent halogéné et l'injection intraveineuse du dantrolène (D) sont les deux mesures thérapeutiques urgentes pour une évolution favorable. La diversité des tâches nécessite une demande de renfort de personnel coordonné par l'anesthésiste. Le dantrolène est un myorelaxant direct, dérivé de l'hydantoïne, dont la synthèse date de 1967, longtemps prescrit par voie orale pour lutter contre la spasticité musculaire d'origine pyramidale. Sa faible hydrosolubilité a retardé la disponibilité d'une forme injectable. La préparation IV (années 80) se présente en flacons de poudre orange contenant 20 mg de dantrolène et plusieurs excipients dont le mannitol (3 g par flacon). Chaque contenu de flacon doit être dilué dans 60 ml d'eau distillée pour préparation injectable (ppi) donnant une solution orange limpide à Ph 9,5 donc irritante pour les veines et les tissus. Le mécanisme d'action du dantrolène au niveau moléculaire n'est pas complètement élucidé. Son effet myorelaxant et antidote de la crise HM passe par un retour à la normale de la concentration de  $Ca^{2+}$  intra sarcoplasmique. Il n'a pu être montré s'il bloque la sortie de  $Ca^{2+}$  hors du RS par les canaux

RYR1 ou s'il favorise le retour du  $\text{Ca}^{2+}$  dans le RS. Sur le modèle porcin, on constate le caractère immédiat de la décroissance de l' $\text{etCO}_2$  puis la réversion de l'ensemble des signes HM. Le dantrolène a un effet sur les muscles lisses, provoque des vomissements par relaxation des muscles gastro-intestinaux et pourrait entraîner une relaxation utérine chez la femme enceinte. Aucun effet cardiodépresseur n'a été montré aux doses thérapeutiques. La première étude montrant l'efficacité et l'absence d'effets indésirables du dantrolène dans le traitement de crises HM chez l'homme date de 1982 [21,22]. La dose recommandée de 2,5mg /kg a été déterminé à partir de courbes dose réponse chez des volontaires sains non endormis. Une dose cumulative de 2,5mg/kg bloque en plateau 75% de la force de contraction musculaire. La concentration plasmatique reste stable pendant 5h. La  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique est de l'ordre de 10h. Le métabolisme est rénal et l'élimination biliaire et rénale. Une des questions sans réponse documentée est la répétition des doses de dantrolène si les symptômes persistent ainsi que la durée d'administration. Des recrudescences de crise HM ont été rapportées dans les heures qui suivent la résolution de l'événement initial [23]. Cela concernerait 20% des patients, dans un délai de 13h (+/-13h), plus souvent dans les crises graves et augmentant la fréquence des défaillances multiviscérales. Ces résultats justifient de surveiller le patient en réanimation et de maintenir une perfusion de dantrolène pendant les premières heures. Le dantrolène peut être arrêté devant la normalisation de la température et du tonus musculaire. Un délai de sécurité de 6 à 12h est nécessaire avant l'extubation. La mortalité par crise HM n'a pas disparu même dans les pays développés L'association de dantrolène et de vérapamil a provoqué sur le modèle porcin des arythmies graves. L'utilisation simultanée de dantrolène et d'un antagoniste calcique est donc déconseillée. L'administration de dantrolène pré opératoire par voie orale ou IV a été recommandée chez le sujet à risque dans les années 80. Les effets secondaires de relaxation des muscles striés squelettiques (faiblesse, chutes, hypoventilation) et lisses (nausées, vomissements), associés à l'innocuité des AG sans agent déclenchant ont fait arrêter cette pratique. La présence de dantrolène dans les sites où sont réalisées des anesthésies est recommandée dans la plupart des pays développés. La France est allée plus loin en rédigeant une Circulaire du 18 novembre 1999 qui impose la disponibilité immédiate de 18 flacons de dantrolène par site anesthésique associé à l'établissement, d'une procédure pour avoir rapidement 36 flacons permettant d'apporter une dose de 10mg /kg à un adulte de 70 kg présentant une crise HM, ainsi que l'affiche de recommandations de prise en charge. L'établissement doit veiller à rassembler dans un lieu connu de tous, les flacons de dantrolène, les seringues de 60ml et les sachets (idéalement 100ml) d'eau ppi (**figure 3**).

#### **4.2- A faire après la crise**

- Colliger les documents en faveur du diagnostic de crise HM et informer le patient et sa famille.
- Le dosage des CPK entre 12 heures et 24 heures et jusqu'à normalisation du taux est essentiel. En effet, un taux de CPK normal est un élément important contre le diagnostic de crise HM. Un taux qui reste élevé après plusieurs jours doit faire rechercher une myopathie.
- Information du patient et de sa famille par remise de deux documents, le premier relatant le protocole anesthésique et les signes faisant évoquer le diagnostic d'HM, le



deuxième informant sur les conséquences du diagnostic évoqué de crise HM : précautions anesthésiques et risque familial basé sur la transmission autosomique dominante.

- Prise de contact avec un centre expert HM pour décider de la démarche diagnostique permettant de confirmer ou d'écarter le diagnostic de la crise HM [5].

# HYPERTHERMIE MALIGNE



**RISQUE VITAL**

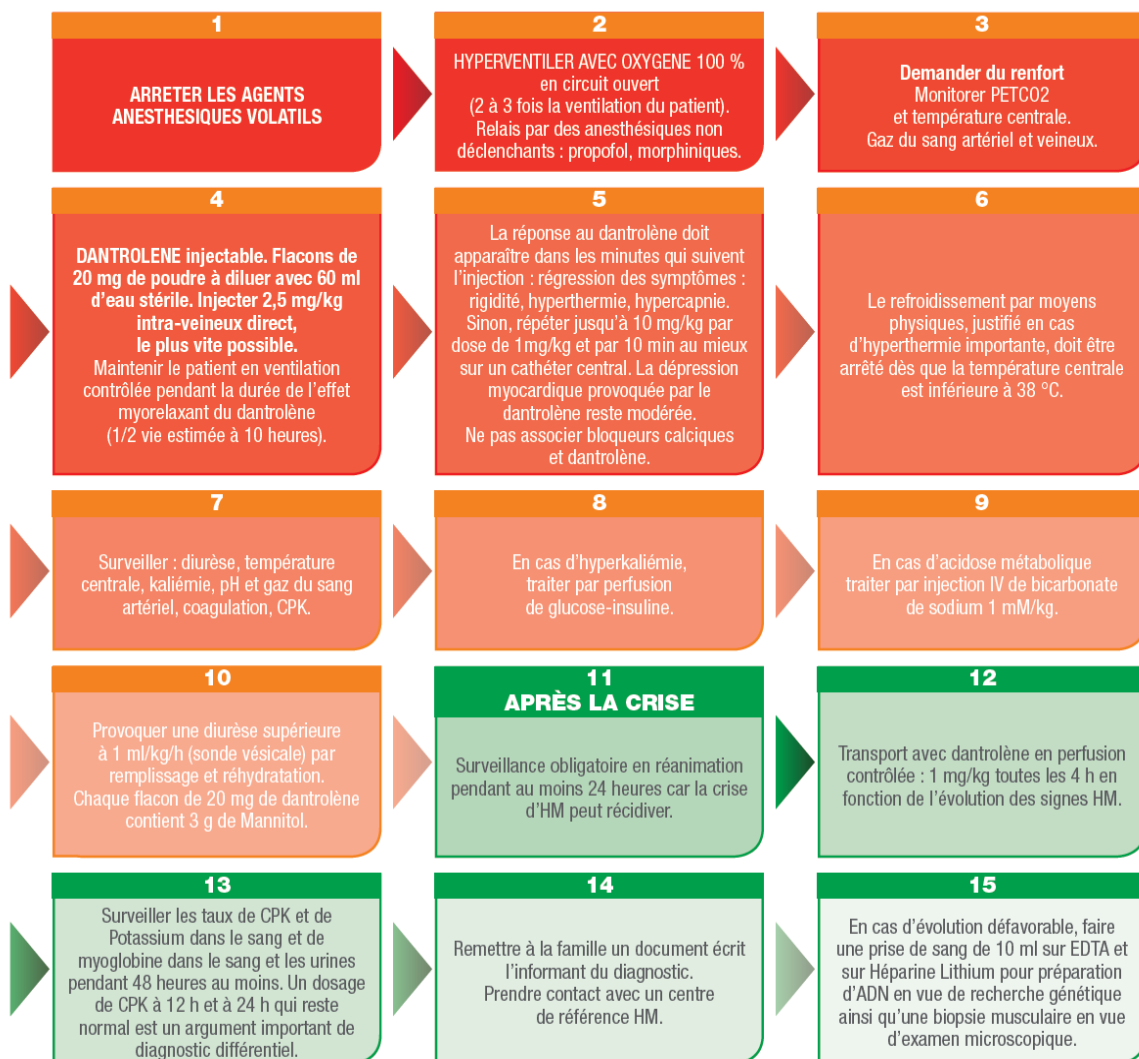
● **Agents déclenchants :**

Sévorane (sévoflurane), Forène (isoflurane), Suprane (desflurane), Fluothane (halothane), Ethrane (enflurane), Célocurine (suxaméthonium)

● **Signes évocateurs d'hyperthermie maligne (HM) :**

|                      |  |                                 |
|----------------------|--|---------------------------------|
| Spasme des masséters | Marbrures                                | Acidose respiratoire puis mixte |
| Tachypnée            | Sueurs                                   | Urines rouges (myoglobinurie)   |
| Rigidité             | <b>Hypercapnie (↑ PETCO<sub>2</sub>)</b> | <b>↑ CPK post-opératoire</b>    |
| Hyperthermie         | Tachycardie, arythmies                   |                                 |

## SUGGESTIONS THÉRAPEUTIQUES EN CAS D'HYPERTHERMIE MALIGNE



**ATTENTION !**

**Ce protocole peut ne pas convenir à tous les patients et doit être modifié en fonction de cas particuliers**

Figure 2.- Diagnostic et Traitement de la crise HM

## RECONSTITUTION DU DANTROLENE

**Stock Urgence Dantrolène conformément à la Circulaire de 1999 relative au traitement de la crise d'hyperthermie maligne peranesthésique (DGS/SQ2/DH/99/631) : 18 Flacons de 20 mg de Dantrolène IV, 18 Poches 100 ml eau distillée ppi, 18 Seringues 60 ml, 18 Aiguilles 19 G, 18 trocarts avec prise d'air (type CODAN).**

**Le Dantrolène doit être dissout dans l'eau distillée (epi).**

**Le Dantrolène dilué doit être conservé à température ambiante protégé de la lumière et doit être utilisé dans les 6 heures.**

**36 flacons de 20 mg peuvent être nécessaires au traitement de la crise HM**



1 - Matériel nécessaire



2 - Prélever 60 ml d'eau ppi



3 - Insérer le trocart



4 - Injecter 60 ml d'eau ppi



5 - Secouer vigoureusement



6 - Injecter

La dose recommandée initiale est 2,5 mg/kg chez l'adulte et l'enfant. Injecter, le plus rapidement possible, les seringues par un robinet à trois voies sur une ligne de perfusion dédiée de sérum salé à 0,9%.



Figure 3.- Dantrolène : circulaire, stock, kit et reconstitution.

## Références

1. Dépret T, Krivosic-Horber R. Hyperthermie maligne : nouveautés diagnostiques et cliniques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001 ; 20:838-52.
2. Rosenberg H, Davis M, et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007: p 24:21
3. Nivoche Y, Bruneau B, et al. Quoi de neuf en hyperthermie maligne en 2012 ? *Ann Fr Anesth Reanim*, 2013 ;32 : e43-e47
4. Krivosic-Horber R, Monnier N. et al. Hyperthermie Maligne in : Fourcade O, Geeraerts et al. *Traité d'Anesthésie et de Réanimation* Paris Lavoisier 2014 p 330-338
5. Recommandations d'Experts pour le Risque d'HYPERTHERMIE MALIGNNE en Anesthésie Réanimation SFAR - <http://www.sfar.org/article/1080/recommandations-d-rsquo-experts-pour-le-risque-d-rsquo-hyperthermie-maligne-en-anesthesie-reanimation-sfar-crc-12-septembre-2013>
6. Bendixen D, Skovgaard LT et al. Analysis of anaesthesia in patients suspected to be susceptible to malignant hyperthermia before diagnostic in vitro contracture test. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 ; 41:480-4.
7. Krivosic R, Krivosic I. Myopathie à axe central (Central core disease) associée à une sensibilité à l'hyperthermie maligne. *Presse Med*. 1989;18:828-31
8. Krivosic-Horber R, Dépret T et al. Anesthésie et myopathies. *EMC* 36-657-D-10 (2006).
9. Krivosic-Horber R, Dépret T et al. Malignant hyperthermia susceptibility revealed by increased serum creatine kinase concentrations during statin treatment [letter] *Eur J Anaesthesiol*.2004 ; 21 :572-574.
10. Larach MG, Rosenberg H et al. Hyperkalemic cardiac arrest during anesthesia in infants and children with occult myopathies. *Clin Pediatr (Phila)*, 1997 ; 36:9-16.
11. Wappler F, Fiege M, Steinfath M, et al. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology*; 2001, 94:95–100.
12. Adnet P, Krivosic-Horber R, et al. The association between the neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1989 ; 33:676–80.

13. Ording H. The European Malignant hyperthermia Group In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group : Results of testing patients surviving fulminant MH and un-related low-risk subjects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 ; 41:955–66.
14. Mc Carthy TV, Healy JM, Heffron JJ, et al. Localisation of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q 12–132. *Nature* 1990; 343:562–4.
15. Monnier N, Procaccio V, Stieglitz P, et al. Malignant-hyperthermia susceptibility is associated with a mutation of the  $\alpha 1$ -subunit of the human dihydropyridine-sensitive L-type voltage-dependent calcium-channel receptor in skeletal muscle. *Am J Hum Genet* 1997 ; 60:1316–1325.
16. Monnier N, Kozak-Ribbens G, Krivosic-Horber R, et al. Correlations between genotype and pharmacological, histological, functional, and clinical phenotypes in malignant hyperthermia susceptibility. *Hum Mutat* 2005 ; 26:413-25.
17. Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 2002 ; 97:1067-74.
18. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, et al. European Malignant Hyperthermia Group. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth.* 2001 ; 86:283-7.
19. Kim TW, Nemergut ME. Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible patients: a review of past and present practice. *Anesthesiology*, 2011 ; 114:205-12.
20. Krivosic-Horber R, Reyford H et al. Effect of propofol on the malignant hyperthermia susceptible pig model. *Br J Anaesth*, 1989 ; 62:691–3.
21. Flewellen EH, Nelson TE et al. Dantrolene dose response in awake man: implications for management of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1983 ; 59:275– 80.
22. Krause T, Gerbershagen MU, et al. Dantrolene – A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004 ; 4:364-73.
23. Burkman JM, Posner KL et al. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology* 2007 ; 106:901–6.