

Anesthésie et myopathies

Francis Veyckemans

Deux situations

1. Y penser chez un enfant « en bonne santé »

2. En cas de maladie connue ou suspectée
   Questions: y a-t-il un risque majoré
- d'hyperthermie maligne?
- de rhabdomyolyse?
- de problèmes respiratoires ou cardiaques ?

Classification des maladies musculaires

Neuromuscul Disord 2010; 20: 852-73

- Dystrophies mysculaires: Duchenne, Emery-Dreifuss, ceintures
- Dystrophies musculaires congénitales: Ullrich, Bethlem
- Myopathies congénitales: à bâtonnets, à axes centraux
- Myopathies distales: Miyoshi
- Autres: myofibrillaire, de Danon
- Syndromes myotoniques: Steinert, Schwartz-Jampel
- Pathologies des canaux ioniques: Cl, Ca, K
- Hyperthermie maligne
- Myopathies métaboliques: glycogénoses, mitochondriales
- Myasthénies congénitales:
- etc

Classification ?

Classification basée

- présentation clinique

  atteinte des ceintures, myotonie

- évolution

  signes dès la naissance, stable ou progressive

- histologie

  « dystrophie », bâtonnets

La génétique est complexe



Génétique moléculaire

Chevauchement des génotypes // phénotypes:

- des mutations d'un même gène entraînent des phénotypes différents

  mutations de SEPN1 en 1q36

  ↳ myopathie à multiminicore / « colonne raide » /
  myopathie myofibrillaire avec inclusions de desmine
  myopathie congénitale avec disproportion des fibres

- le même tableau clinique peut être dû à une mutation de gènes différents

  nemaline rod myopathy

  ↳ 7 gènes différents : chr 1, 2, 9, 14, 15, 19

Y penser
chez un enfant en bonne santé

Message 1
Signes d'alerte préopératoires

- antécédents
  * hypotonie
  * myopathie dans la famille
  * crampes musculaires
- retard de développement moteur (ne marche pas à 2 ans)
- démarche « en canard »
- présence de contractures
  de gros mollets durs
- faciès peu expressif
  ("bouche de carpe")
- ⇧ SGOT sans atteinte hépatique
  ⇧⇧ CPK



Message 2
Signes d'alerte périopératoires

* succinylcholine: spasme masséterin
  ⇧ *normale* du tonus à la fin des fasciculations
  dose suffisante : ≥ 2 mg/kg chez l'enfant
* halogéné: arrêt cardiaque dans un ciel bleu: hyperK ?
* signes de rhabdomyolyse:
  urines rouges
  ⇧ CPK , ⇧ K



* crise hypermétabolique :
  tachycardie, ⇗ EtCO2, , ⇗ temp 💣 HM ?
* curarisation prolongée

Une myopathie est connue ou suspectée

1) génétique moléculaire souvent inconnue

2) données confuses de la littérature
Recommendations basées sur

- cas isolés de valeur scientifique douteuse
- crainte non documentée d'HM
- cas mal documentés de crise HM
- résultats de tests de contracture in vitro influencés par la pathologie musculaire (faux +)

Message 3a
myopathie = maladie systémique

- Le cœur est aussi un muscle
  * directe: ECG: tr de conduction, dysrhythmies
    échocardiographie: cardiomyopathie?
  * indirecte: cœur pulmonaire Xique

☠ pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte cardiaque et l'atteinte musculaire

ex, Becker, Emery-Dreifuss, dystrophie myotonique 1

Message 3b
myopathie = maladie systémique

- la fonction respiratoire
  * directe: diaphragme, intercostaux
  * indirecte: scoliose

    tests fonctionnels (?), oxymétrie nocturne (SAOS), infections pulmonaires fréquentes
- d'autres organes peuvent être atteints:

  organes endocrines, cerveau (dystrophie myotonique)
- + dénutrition ou obésité

Message 4
Qui est à risque d'hyperthermie maligne?

1) maladie pharmacogénétique du muscle strié
2) transmission autosomale dominante à pénétrance et expression variables
3) en général asymptomatique en l'absence d'exposition à un agent déclenchant
4) la plupart des patients susceptibles à HM ne présentent pas un phénotype de myopathie

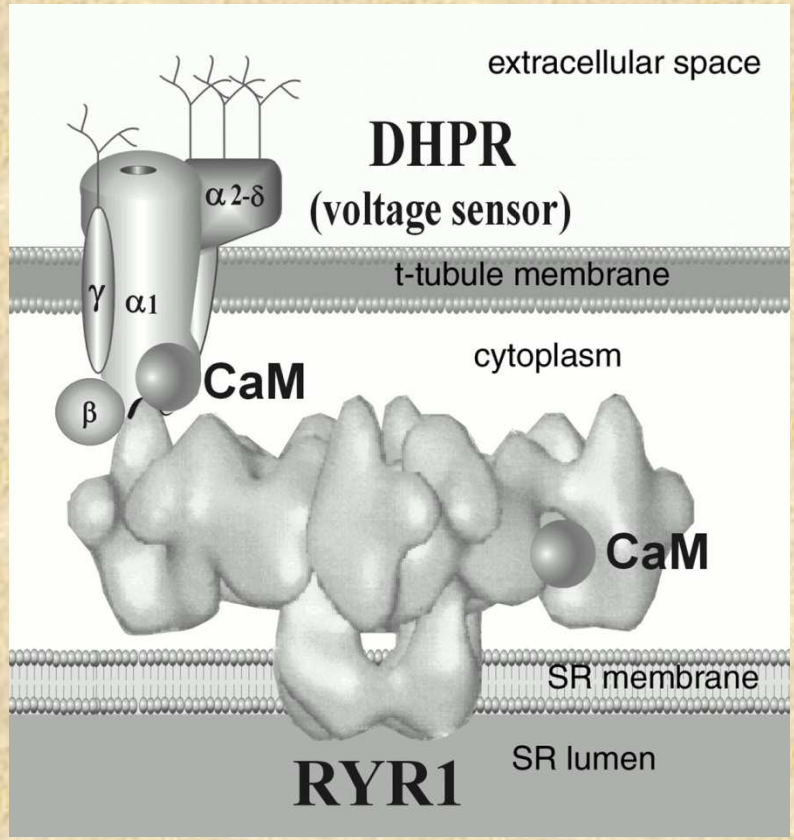
Hyperthermie maligne
= trouble du couplage excitation-contraction

Régulation de [ ] intracellulaire Ca^{++}
durant la contraction musculaire dépend de:

- dihydropyridine: canal voltage- dépendant
- ryanodine: canal qui libère Ca^{++}
- calséquestrine / calmoduline: protéines de stockage Ca^{++}

Crise HM = dysfonctionnement aigu du contrôle de [Ca^{++}] dans le réticulum sarcoplasmique du muscle strié

Couplage excitation-contraction



Hamilton S L et al. Physiology 2000;15:281-284

©2000 by American Physiological Society

Génétique de l'HM

	gène	locus	%	récepteur
MHS1	RYR1	19q13	>70	ryanodine
MHS2	SCN4	17q11		canal Na a
MHS3	CACNA2D1	7q21	> 1	dihydropyridine
MHS4	?	3q13		
MHS5	CACNA1S	1q32	> 1	dihydropyridine
MHS6	?	5p		

Myopathies associées à l'HM ?

- myopathie à axes centraux (central core)
- myopathie minicore ou multicore
- myopathie à cores et bâtonnets
- paralysie périodique hypokaliémique
- syndrome de King-Denborough
- myopathie des amérindiens (tribu Lumbee)
- déficience en carnitine-palmitoyl-transférase II (1)
- myopathie à fibres de type I uniformes (CNDMU1)
- maladie de Brody: seuls tests contracture +
- rhabdomyolyse après exercice?: 20%
- myopathie des Samaritains

Myopathies associées à l'HM ?

- myopathie à axes centraux (central core)
- myopathie minicore ou multicore si RYR1
- myopathie à cores et bâtonnets
- paralysie périodique hypokaliémique si CACNA1S
- syndrome de King-Denborough si RYR1
- myopathie des amérindiens (tribu Lumbee)
- déficience en carnitine-palmitoyl-transférase II (1)
- myopathie à fibres de type I uniformes (CNDMU1) RYR1
- maladie de Brody: seuls tests contracture +
- rhabdomyolyse après exercice?: 20%
- myopathie des Samaritains RYR1

Détecter la suspectibilité à HM ?

Revue de 286 cas de crise d'HM aux USA
sur une période de 20 ans:

- histoire familiale positive dans 6,5%
  mais en général non connue ou non rapportée en préop
- au moins 2 AG sans problème auparavant!
- âge médian 22 ans
  45% étaient âgés de moins de 19 ans

Larach et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg* 2010; 110: 498-507

Message 5
Risque de rhabdomyolyse ?

« AIR = *anaesthesia-induced rhabdomyolysis* »

Des cas d'arrêt cardiaque sur hyperkaliémie ont été décrits chez des enfants souffrant d'une myopathie de Duchenne ou de Becker peu ou non-symptomatique lors de l'administration d'un halogéné avec ou sans succinylcholine

« arrêt cardiaque dans un ciel bleu »

Dystrophies de Duchenne & Becker
= dystrophinopathies

= dystrophine absente ou dysfonctionnelle

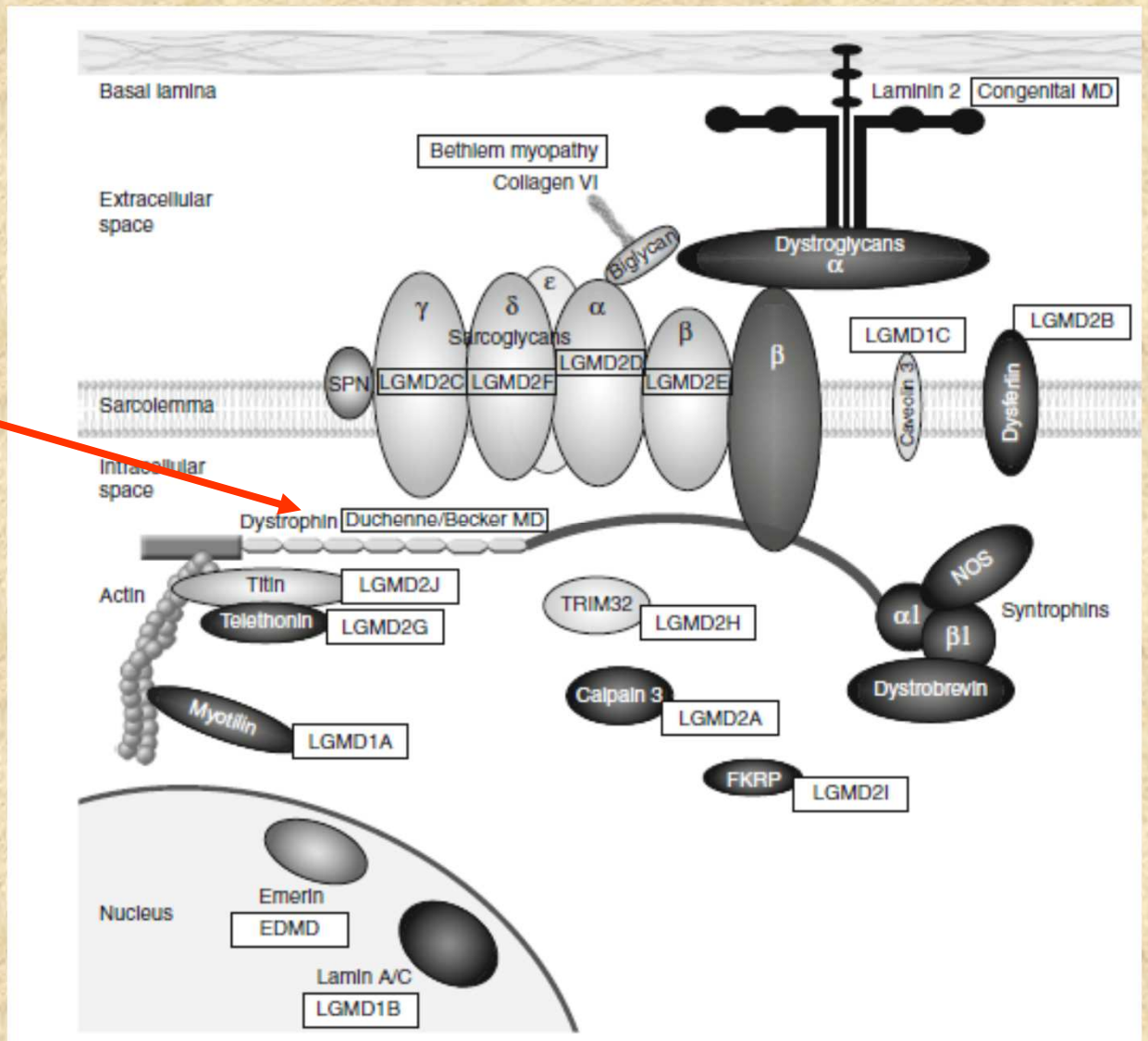
protéine clé du complexe dystrophine-glycoprotéines qui assure l'intégrité du sarcolemme durant la contraction musculaire

⇨ membrane fragilisée (« fuite »)

⇧ CPK, nécrose locale & inflammation

fibrose progressive

Complexe glycoprotéines-dystrophine & myopathis



Rhabdomyolyse induite par les halogénés ?

Mais

- toute exposition à un halogéné n'entraîne pas une AIR

  117 anesthésies (> 8ans): halogénés chez 66

  1 cas de AIR sur Becker *Pediatr Anesth* 2013; 23: 855-64

* autres facteurs impliqués?
* sarcolemme fragile
* anomalie chronique du [Ca^{++}] intracellulaire

↳ diminution de l'activité des mitochondries

↳ nitrosylation du récepteur RYR_1

Questions

- ✓ Qu'en est-il des anomalies des autres protéines du complexe glycoprotéines-dystrophine?
  LGMD2, Bethlem, cavéoline3 …
  Risque de rhabdomyolyse ?
  Le taux de CPK est-il un index sensible du risque ?

- ✓ Idéalement: même préparation que pour patient HMs
- si nécessaire, utilisation prudente de sévoflurane pour l'induction 😐
- prévoir une perfusion électrolytique glucosée?
- éviter les AINS?

Br J Anaesth 2010 104: 397-400

Message 6
Taux élevé de CPK en préopératoire

Causes musculaires:

- dystrophinopathies: Duchenne, Becker,
  porteuse de la mutation sur X
- myopathies à cores
- dystrophies myotoniques 1 ou 2
- toutes les dystrophies des ceintures récessives LGMD2
- la cavéolinopathie(LGMD1 ou muscles ondulants)
- certaines myopathies métaboliques
- polymyosite
- susceptibilité à HM ?

Message 6
Taux élevé de CPK en préopératoire

Causes musculaires:

- dystrophinopathies: Duchenne, Becker,
  porteuse de la mutation sur X
- myopathies à
- dystrophi
- toutes l es récessives
  LGMD2
- la cavéo es ondulants)
- certaines s
- polymyosite
- susceptibilité à HM ?

Avis neurologique!

Message 7
Dystrophie myotonique

- seul le type 1 (Steinert) dans l'enfance
- présentation différente:

  pas de myotonie avant 4-6 ans

  (= relâchement lent après contraction musculaire)
- début : congénital / infantile /adulte

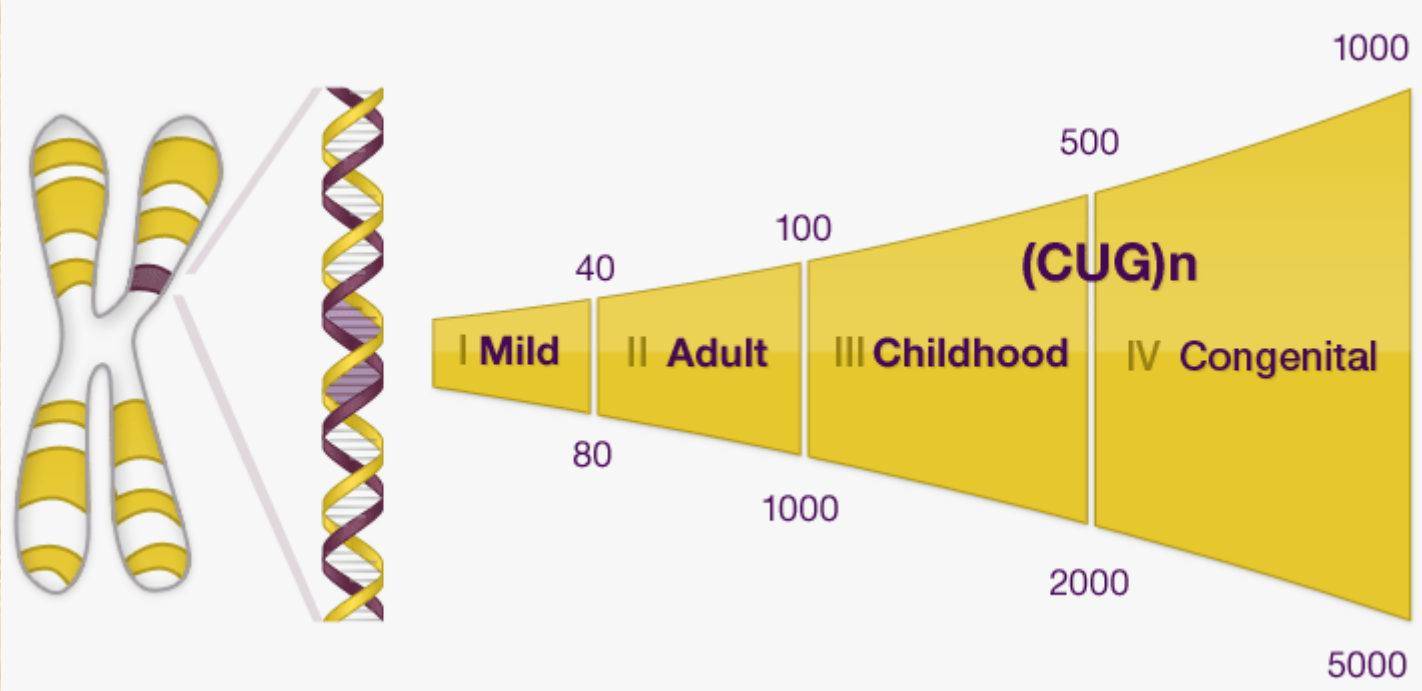
  selon le n de répétitions du trinucléotide CTG

  = expansion d'une partie non-codante de l'ADN

  ↳ ARNt s'accumule dans le noyau

  ↳ expression altérée de nbx gènes (Cl-)

Expansion d'une répétition d'un trinucléotide



Présentation chez l'enfant

- Congénitale
- hypotonie néonatale ++
- bouche en forme de tente
- insuff respiratoire, aspiration
- Infantile
- faiblesse des muscles du visage et du cou
- difficultés d'apprentissage et de langage
- les signes de l'adulte apparaissent à l'adolescence



Dystrophie myotonique
= ⇧ risque anesthésique

- pas de risque d'HM
- ECG et écho: conduction A-V, cardiomyopathie
- complications respiratoires: aspiration, SOAS, insuffisance respiratoire
- sensibilité accrue: hypnotique, morphiniques
- douleur à l'injection peut induire une crise myotonique (propofol)
- risque de complication ⇧ avec problèmes musculaires
- sugammadex OK

Message 8
Myasthénies congénitales

- très différentes de ma myasthénie grave « classique » !

MG = autoanticorps contre récepteurs ACh

possibilité de myasthénie néonatale transitoire par passage transplacentaire d'Ac

Message 8
Myasthénies congénitales

3 catégories, traitement complexe

- présynaptique (5%): ⇩ production d'ACh
- synaptique (10%): déficience en cholinestérases
  => stimulation musculaire excessive
- postsynaptique (85%): anomalie des récepteurs ACh

  * canal lent: stimulation excessive
  * canal rapide: stimulation insuffisante
  * petit nombre: stimulation insuffisante
  * problème de transmission du signal dans le muscle

Myasthénie congénitale

- hypotonie
- arthrogrypose
- difficultés d'alimentation
- ophtalmoplégie, ptosis
- défaillance respiratoire
  - périiode néonatale
  - en cas de fièvre
  - après AG!
- paralysie bilat des cordes



Message 9
Le nouveau-né /nourrisson hypotonique

Nombreuses causes de faiblesse musculaire

- Affection cérébrale
- Myopathie congénitale
- Dystrophie myotonique type 1, « congénitale »
- Myasthénie congénitale
- Myopathie métabolique : mitochondriale, carnitine..
- Amyotrophie spinale
- Neuropathie hypomyélinisante

En pratique, pour une biopsie ou autre chose

1) A quoi pense le neuropédiatre?
2) Taux de CPK et des lactates ?

CPK ⇧ : éviter halogénés

Lactates ⇧: pas de perfusion de propofol (PRIS?)

☺ Kétamine + bloc régional

Message 10
maladie musculaire= pas de succinylcholine

- ! HM si susceptibilité à MH
- ! risque de rhabdomyolyse aiguë
  si dystrophie musc progressive et CPK ⇗
- ! HyperK si récepteurs ACh fœtaux en-dehors de la plaque neuromusculaire
  (brûlé, immobilisation)

☺ peut être remplacée
par différents curares non-dépolarisants

Message 11
Monitorage neuromusculaire!

- but: titrer la dose de curare

  amyotrophie

  récepteurs nicotiniques extrajonctionels ?
- obtenir une réponse de base (T de 4)
- éviter les muscles atrophiques
- effet de la myopathie sur le monitorage?

  parfois impossibilité de calibration

  monitorage de la réponse EMG ?

Exemple: maladie de Duchenne

* Rocuronium 0,3 ou 0,6 mg/kg : chez l'adolescent,
délai d'action prolongé
décurarisation ralentie

Anesthesiology 2005; 102: 915-9

Pediatr Anesth 2006; 16: 840-5

sugammadex est efficace

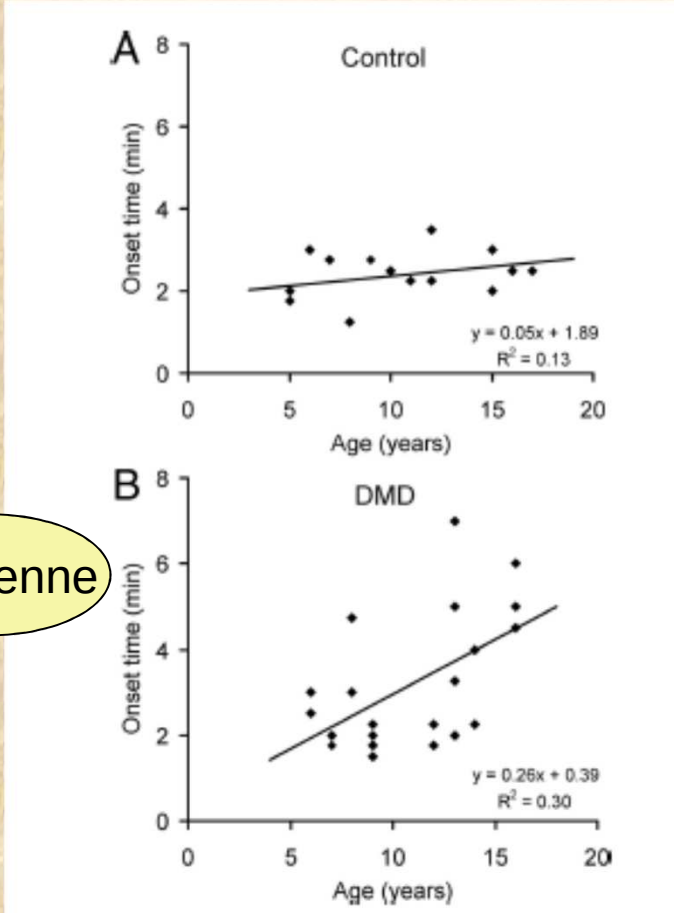
Pediatr Anesth 2009; 19: 1226-8

* Mivacurium

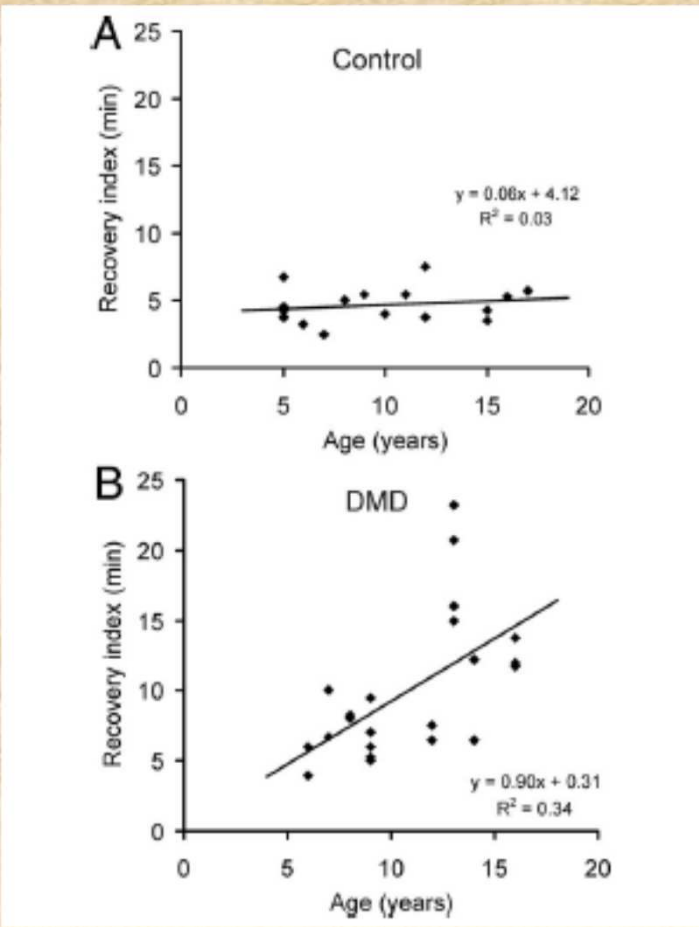
Anesthesiology 2009; 110: 1016-9

Mivacurium 0,2 mg/kg

Duchenne



Délai d'action

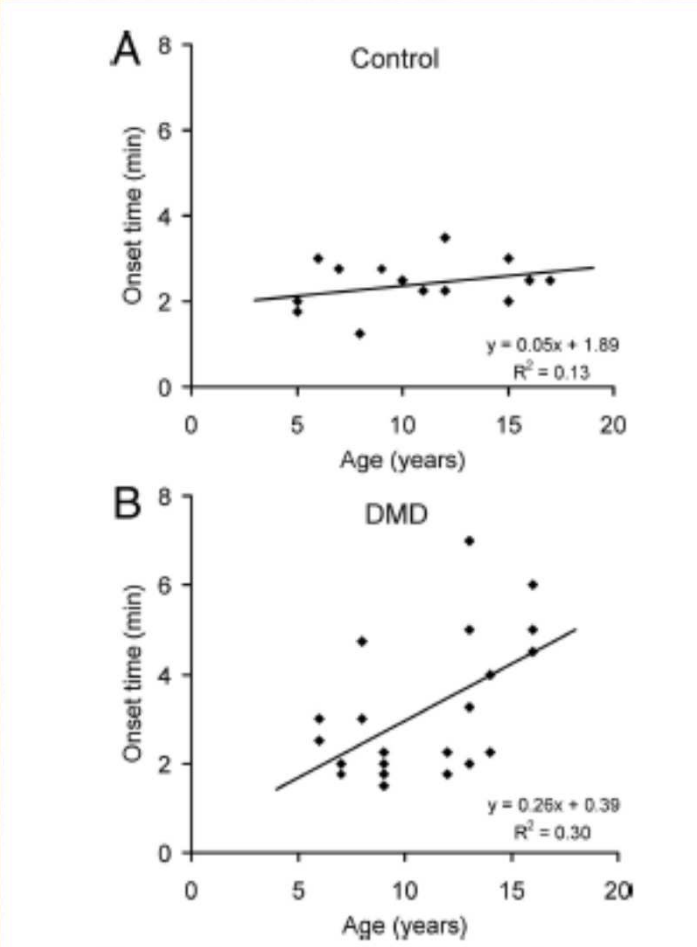


Index de récupération

Effet de l'âge/de l'évolution de la maladie : délai d'action

Duchenne

marche



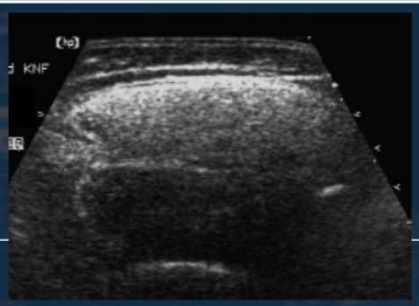
Chaise roulante

Message 12
ALR échoguidée

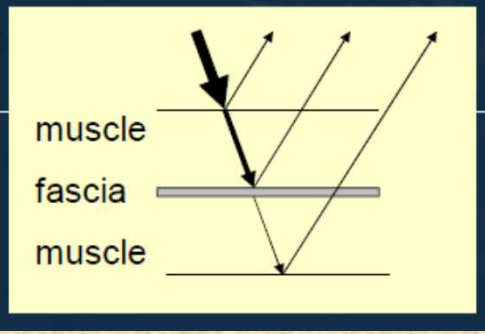
Echogénicité des muscles malades :
256 nuances de gris

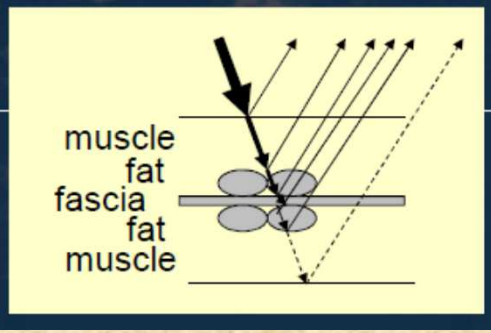


Healthy

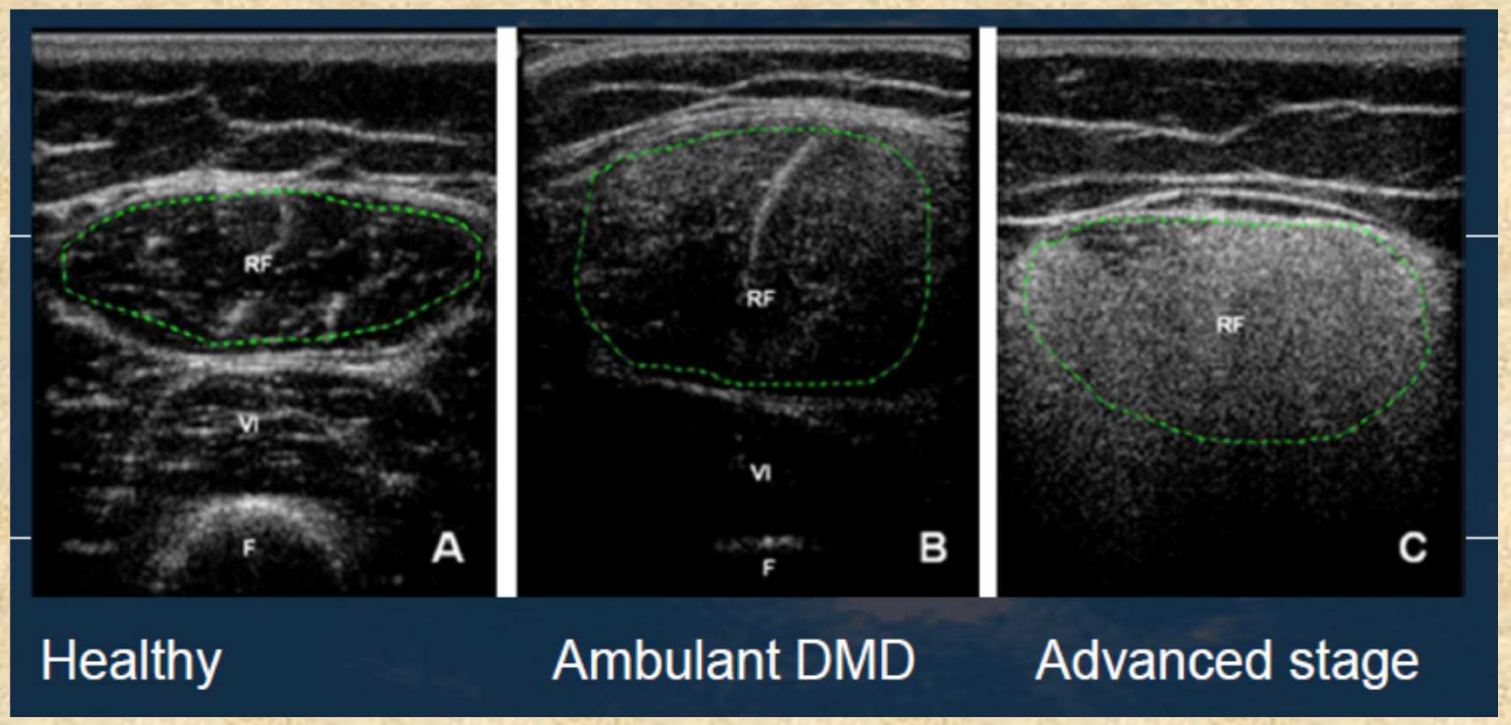


Duchenne muscular dystrophy





S. Pillen, Nijmegen


RF
VI
F
A
RF
VI
F
B
RF
C
Healthy
Ambulant DMD
Advanced stage

A retenir

- ✓ VIGILANCE: avant-pendant-après l'anesthésie
- ✓ myopathie = maladie de système
- ✓ une anamnèse négative pour HM
  est faussement rassurante
- ✓ arrêt cardiaque dans un ciel bleu: hyperK ?
- ✓ augmentation asymptomatique des CPK: avis !
- ✓ myasthénies congénitales
- ✓ dystrophie myotonique
- ✓ monitorage neuromusculaire
- ✓ échographie des muscles malades