

Maladies mitochondriales et Anesthésie

Karine NOUETTE-GAULAIN

INSERM U12-11
SAR 3 CHU BORDEAUX

MRGM

université de BORDEAUX

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale



In association with
ESPA EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ANAESTHESIOLOGY

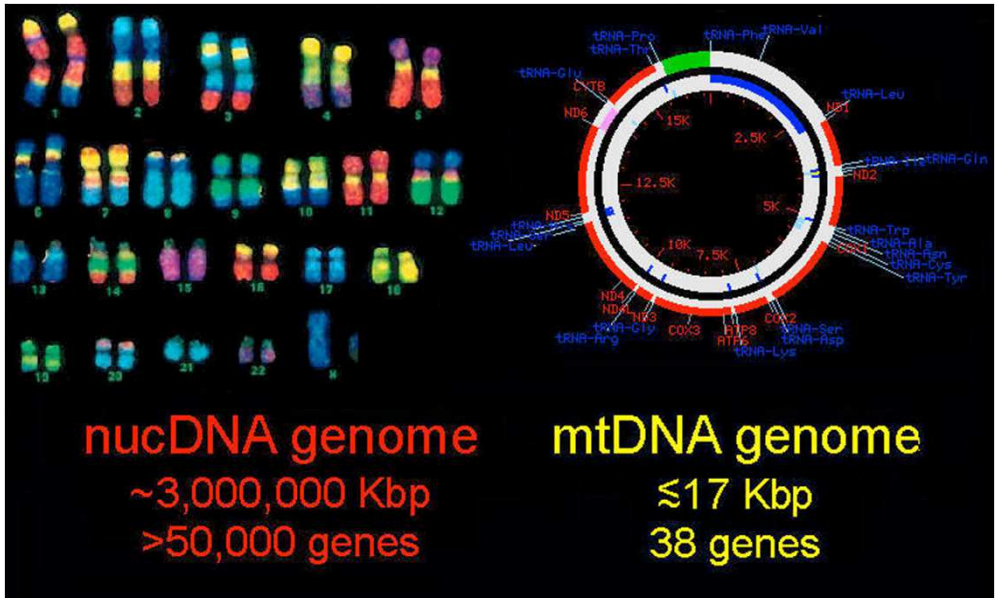
1. La mitochondrie

2. Les maladies mitochondriales en clinique

3. Les agents de l'anesthésie
et les maladies mitochondriales

Maladies mitochondriales

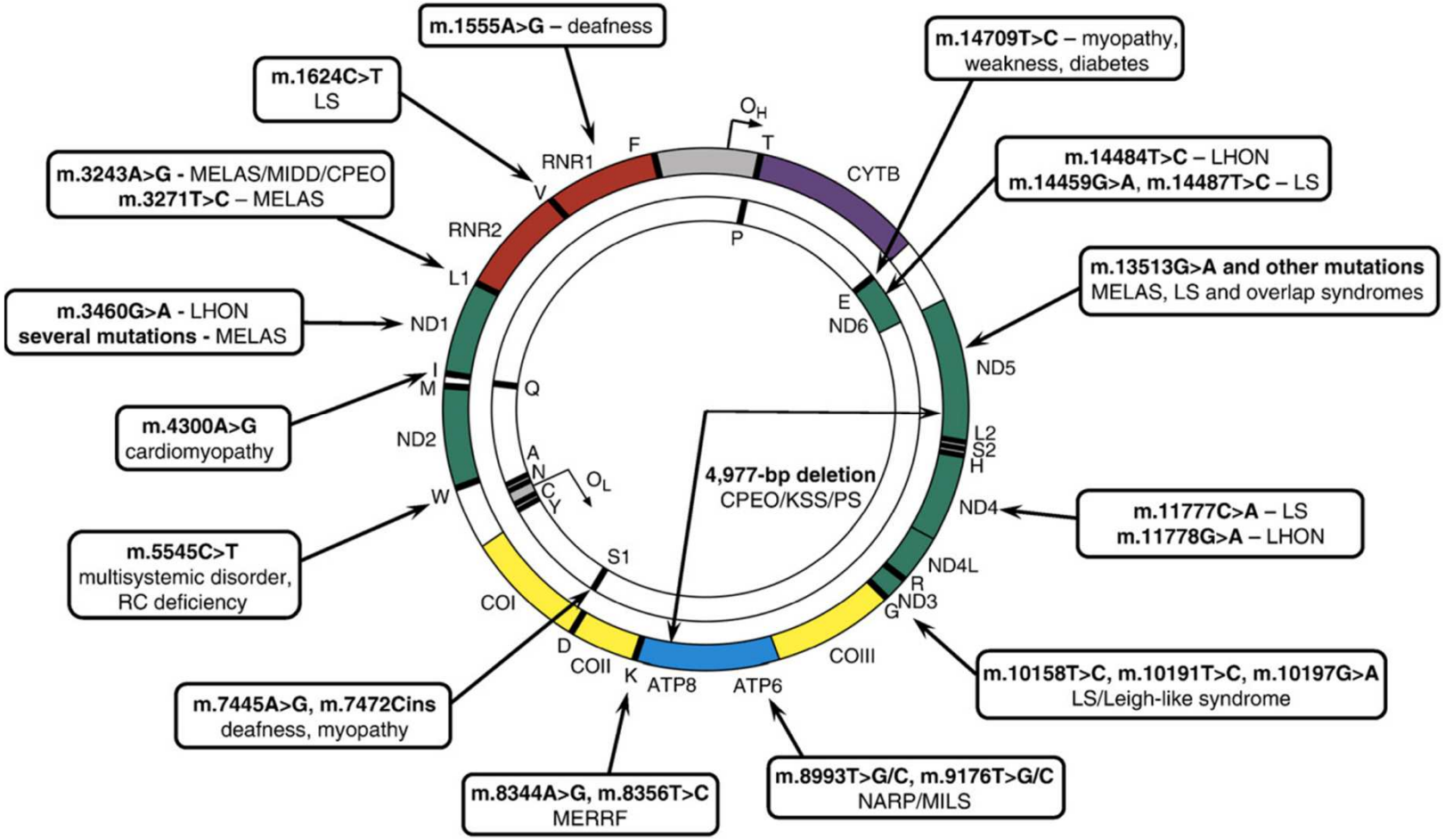
- Un défaut existe
  - dans un gène mitochondrial
  - dans un gène dans le noyau de la cellule (gène nucléaire) qui affecte le fonctionnement des mitochondries



Fréquence: 2,5 pers sur 10 000

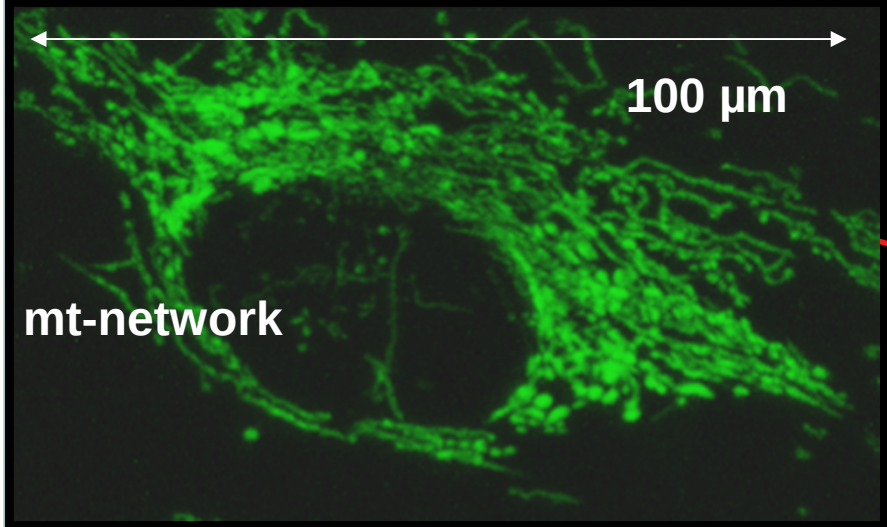
20 à 40% des maladies métaboliques

Génotype:Phénotype des maladies mitochondriales

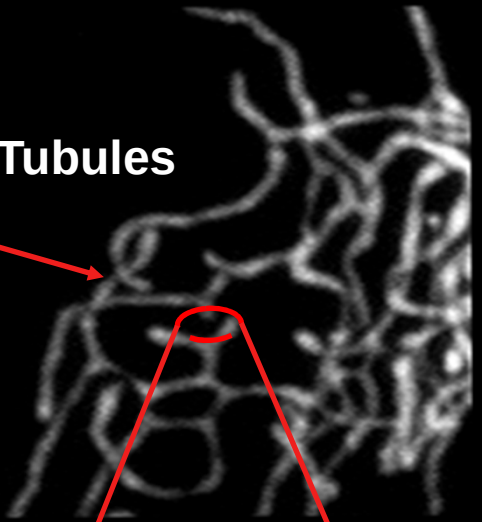


Biochimica et Biophysica Acta 1797 (2010) 113–128

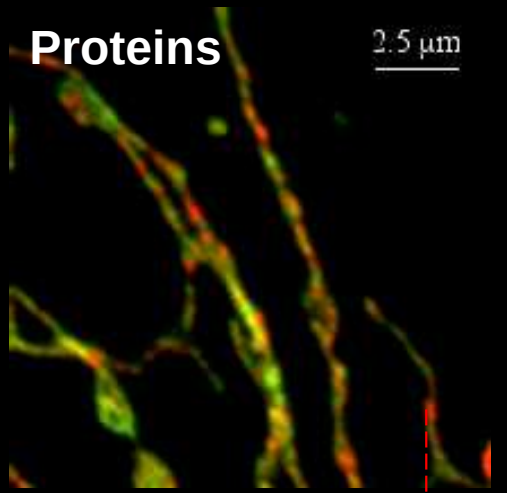
From the old to the new shape

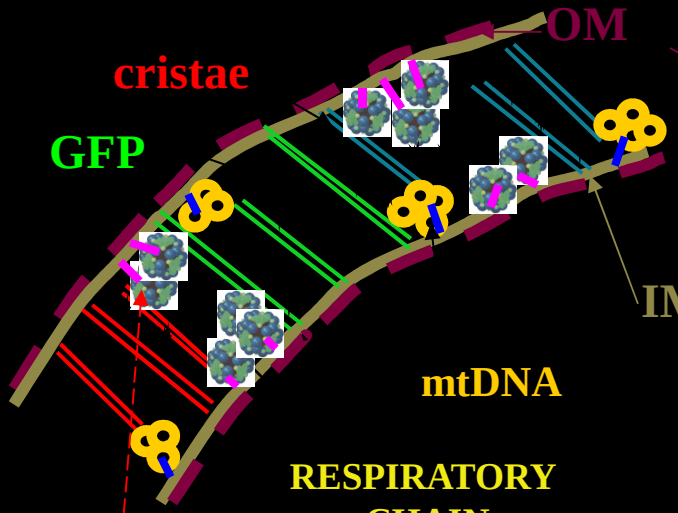


Tubules

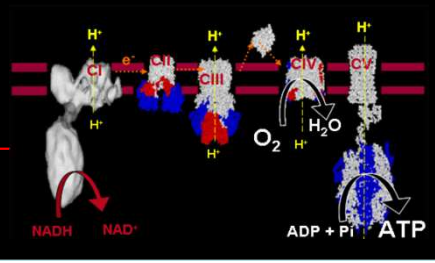


Proteins



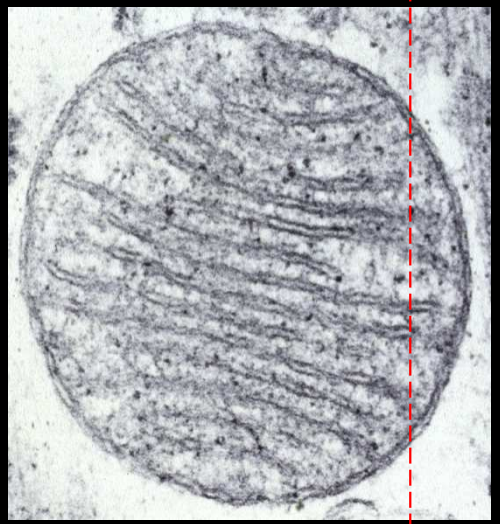


RESPIRATORY CHAIN

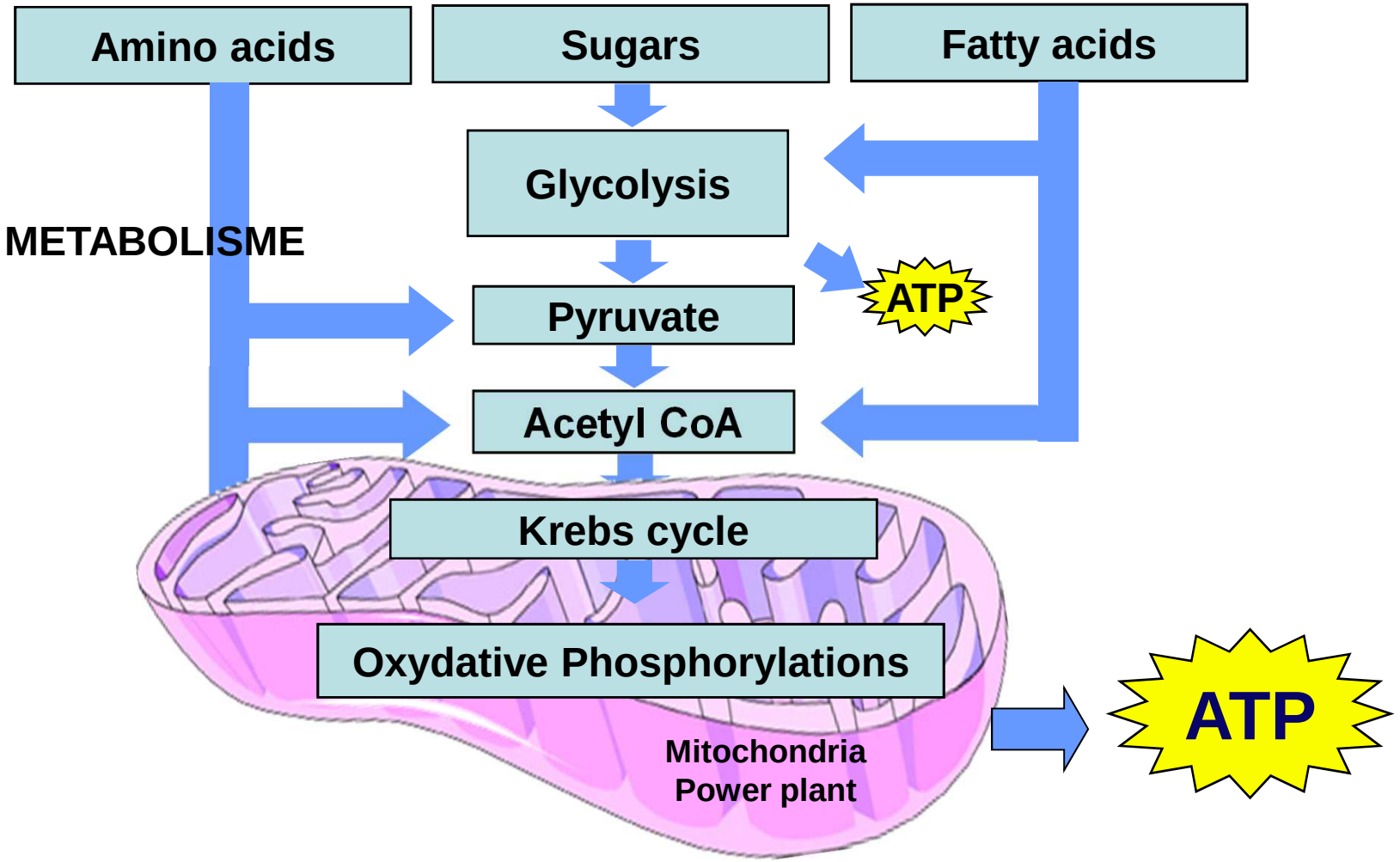




50 nm



Transformation de l'énergie des nutriments en ATP



La mitochondrie

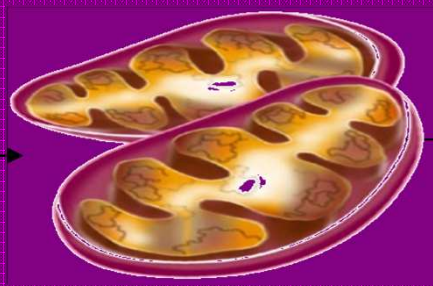
Source d'énergie





Transformation

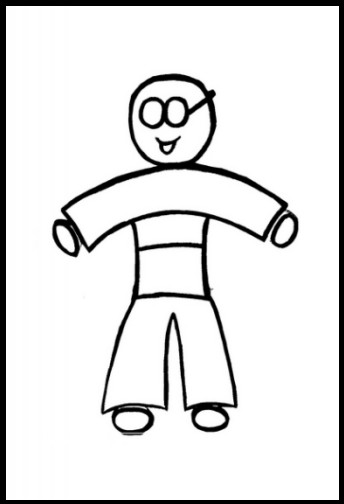




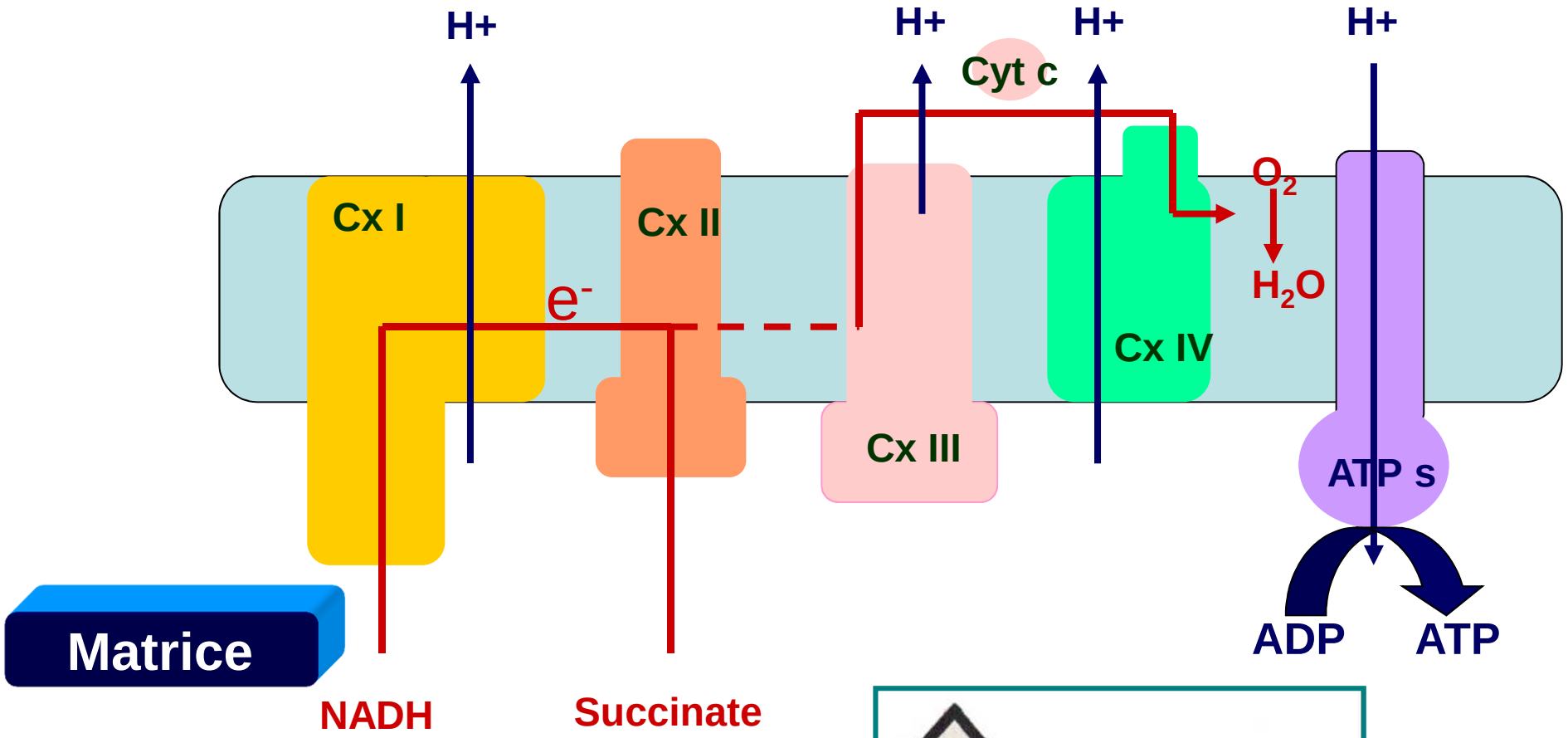
MITOCHONDRIA

Consommation



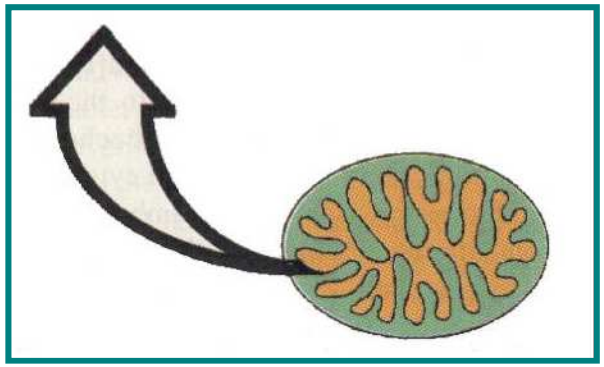


Espace intermembranaire



Caractère ubiquitaire de LA CR

Synthèse d'ATP

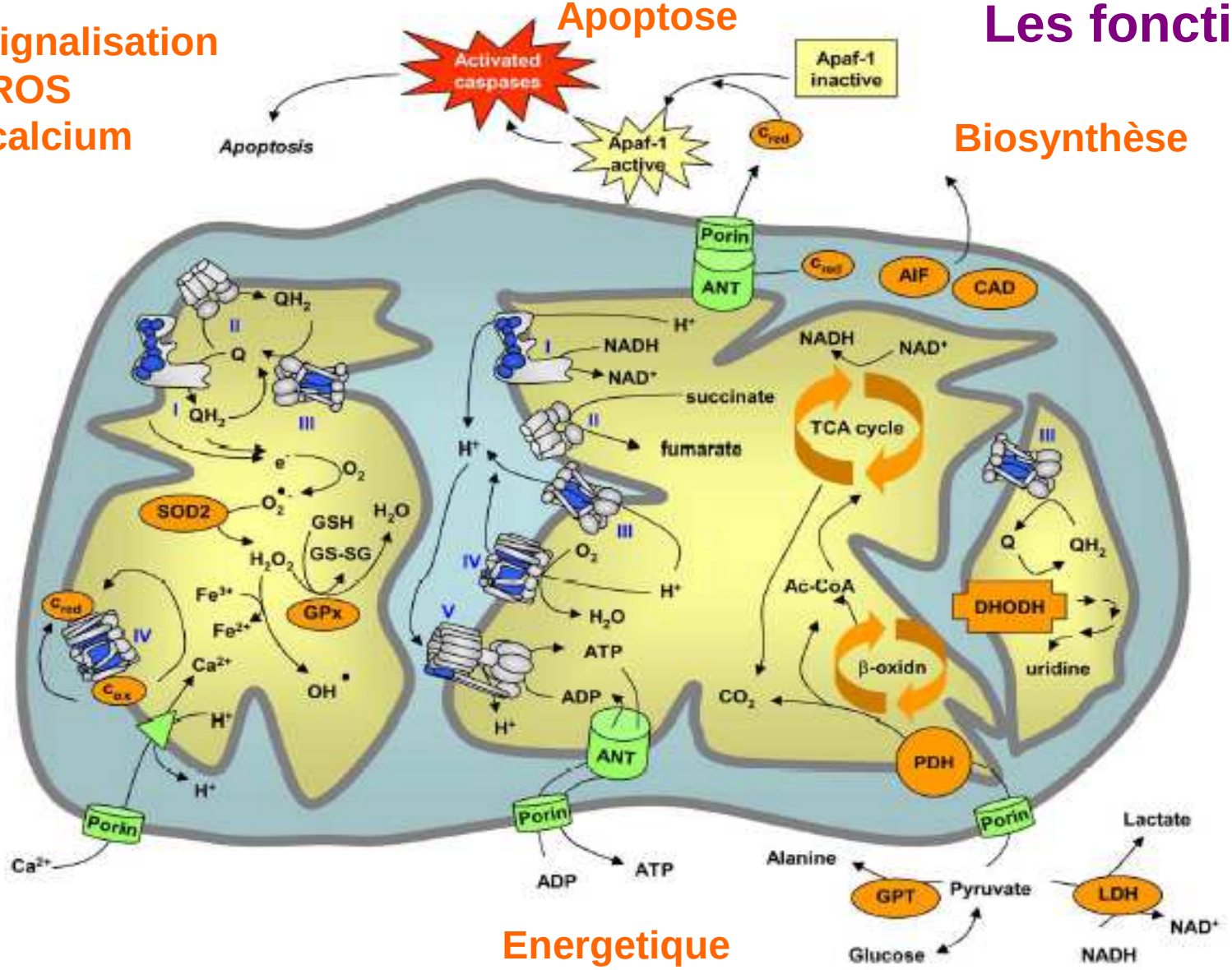


Les fonctions

Signalisation
-ROS
-calcium

Apoptose

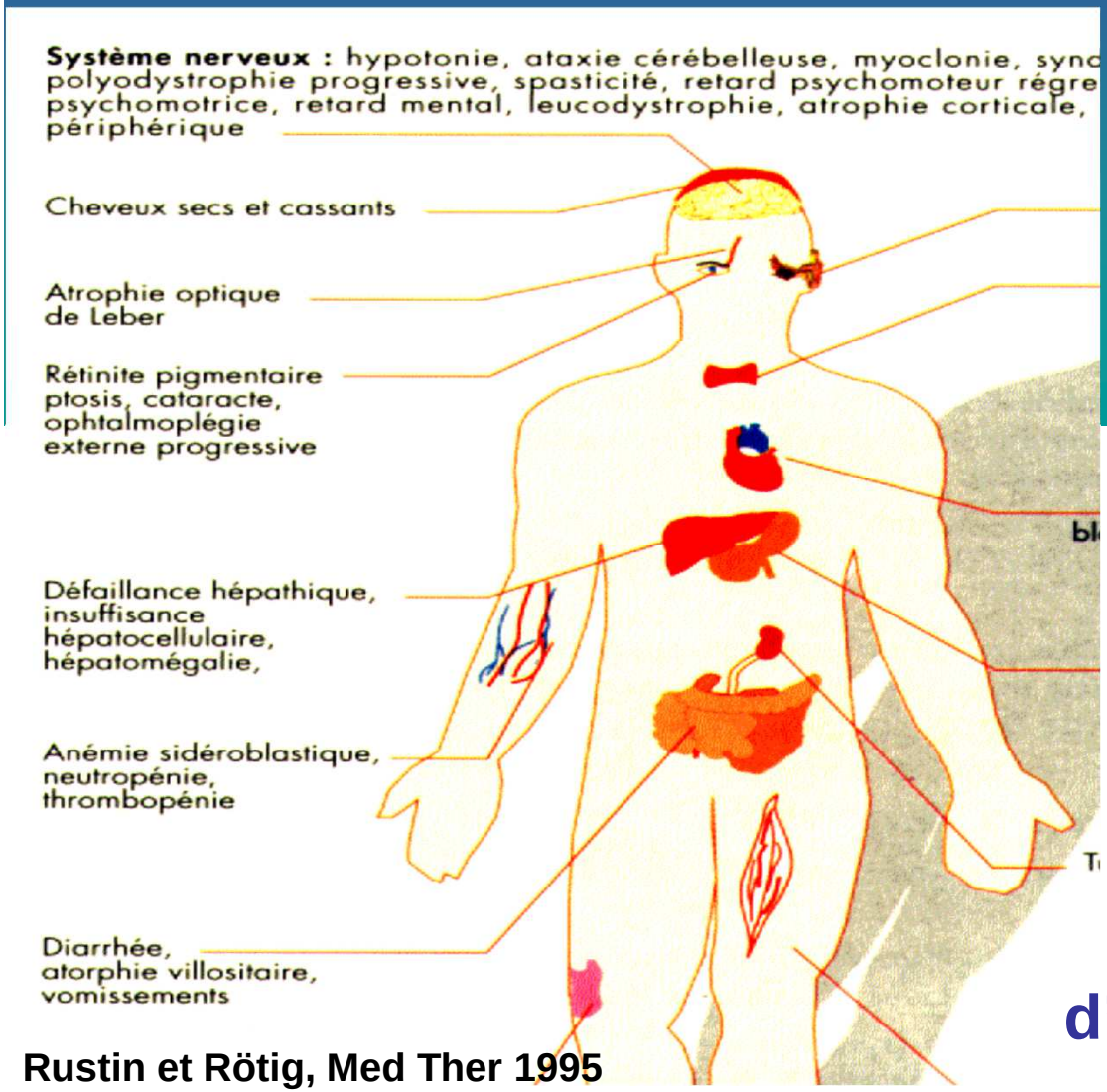
Biosynthèse



Energetique

Smeintink J, Cell metabolism 3, 9-13, 2006

Association illégitime de symptomes



Rustin et Rötig, Med Ther 1995

MELAS, MERRF, MIDD, LHON, PEARSON, CPEO, arPEO, adPEO, sd de KEARNS-SAYRE, myopathies, cardiomyopathies, intolérances à l'effort, surdités, sd de LEIGH, sd de NARP, MLASA, Sd de BARTH, IOSCA, SANDO, SCAE, Sd d'ALPERS, coma acidocétosique et hépatopathie, tubulopathie et leucodystrophie, Sd de MOHR-TRANEBJAERG (DDP), anémie sidéroblastique et ataxie, Paragangliomes et phaeochromocytomes héréditaires, GRACILE, ADOA, CMT2A, Ataxie de FRIEDREICH, Paraparésie spastique et déficits non classables…

120 pathologies d'origine mitochondriale



In association with
ESPA EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ANAESTHESIOLOGY

1. La mitochondrie

2. Les maladies mitochondriales en clinique

3. Les agents de l'anesthésie
et les maladies mitochondriales

Pourquoi est ce compliqué?

- **plus de 50 mutations ponctuelles et environ 200 réarrangements de l'ADNmt**

- mutations au niveau de l'ADNmt présentent un **seuil d'expression phénotypique**
  - (i) une faible quantité d'ADN mitochondrial, peut suffire à maintenir une activité normale des oxydations phosphorylantes,
  - (ii) une petite diminution de cette quantité d'ADN peut entraîner l'effondrement de la respiration et de la synthèse d'ATP mitochondriales

Théorie de seuil

Anesthésie et maladies mitochondriales

- Chez le nouveau né
  - Fréquentes et sévères
  - Formes multi systémiques avec atteinte neurologique prédominante
  - 50% de décès avant 1 an
- Chez le nourrisson et l'enfant
  - Atteintes cardiaques dans 20 à 25% des cas

- **Patients ASA 2-3**
  - **Détresse respiratoire**
  - **Dépression myocardique**
  - **Troubles de la conduction**
  - **Dysphagie, trouble de la déglutition**



In association with ESPA EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ANAESTHESIOLOGY

Maladie Mitochondriale et chirurgie

- On ne sait pas ….
- Chirurgie diagnostic (biopsie)
- Urgences

- On sait….
- *Centre de référence*
- Chirurgie programmée
- Chirurgie en urgences

Maladies mitochondriales

Eviter le stress métabolique

- **G**arrot prolongé
- **A**cidose
- **J**eûne prolongé
- **H**ypoglycémie
- **H**ypovolémie
- **H**ypothermie

A la consultation

- Connaître l'identité de la maladie mtiochondriale
  - Organes atteints
  - Risque de décompensation

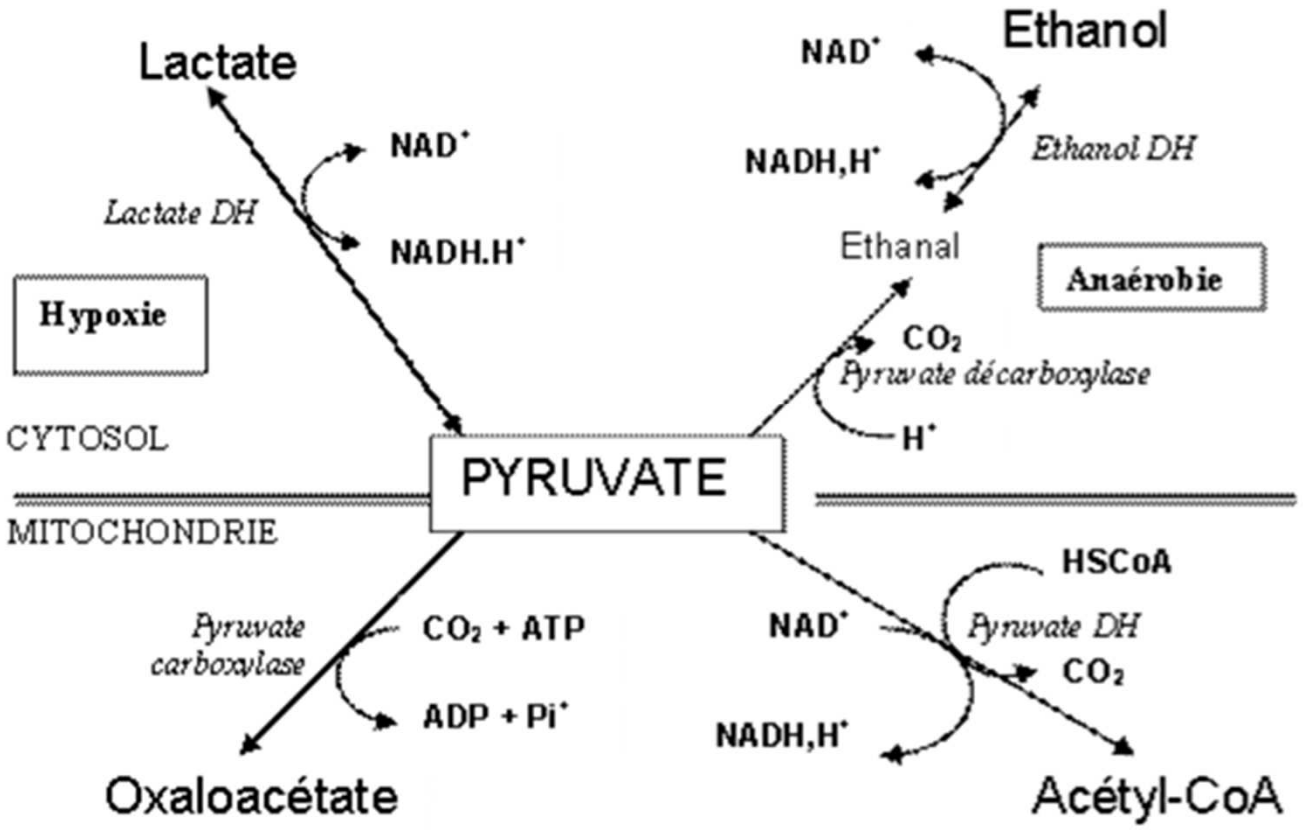
- Contact avec centre de référence
- Orphanet

- Acidose métabolique de base?

- Séjour en réanimation?

La réhydratation

Eviter le lactate,
Objectif normoglycémie



Cas cliniques MELAS

Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose Lactique et des tableaux neurologiques aigus ressemblant à des accidents ischémiques cérébraux

- Pour la période allant de septembre 1997 à octobre 2010, 9 patients atteints de MELAS ayant subi 20 anesthésies générales, dont 12 avant que le diagnostic de MELAS n'ait été établi.
- Risque d'hyponatrémie et hyperkaliémie

Table 3 Episodes of hyponatremia and/or hyperkalemia in MELAS patients during care at the Mayo Clinic

Pt#	Serum Sodium (reference, 135-145 mEq·L^{-1})	Serum Potassium (reference, 3.6-4.8 mEq·L^{-1})	Electrolyte Measurements in Relation to the Time of Surgery
2	131	5.2	5 days after surgery
3	130-133	4.2-4.6	Intermittent finding, not related to surgery
4	122	5.2	4 days after surgery
5	135	5.1	2 weeks before surgery
6	132	5.0	3 days before surgery
7	133	7.0	2 days after surgery (adrenal insufficiency & acute renal failure)
	132	5.9	1 mo after surgery
9	118	5.4	13 months after surgery (died suddenly 1 mo later at home; cause unknown)

Pt# = patient number, refers to patient numbers from Table 1

Can J Anesth/J Can Anesth (2011) 58:751–763



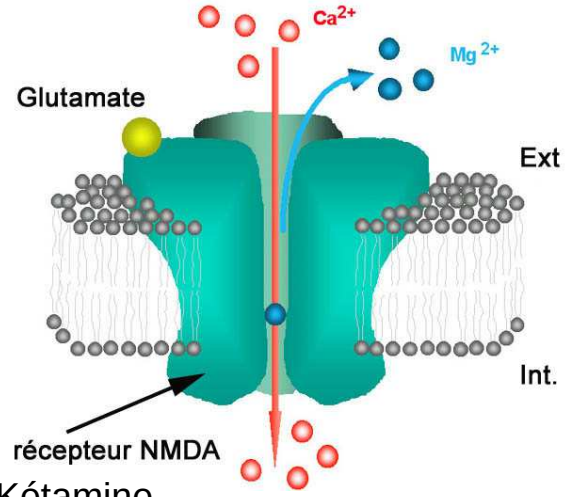
In association with
ESPA EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ANAESTHESIOLOGY

1. La mitochondrie

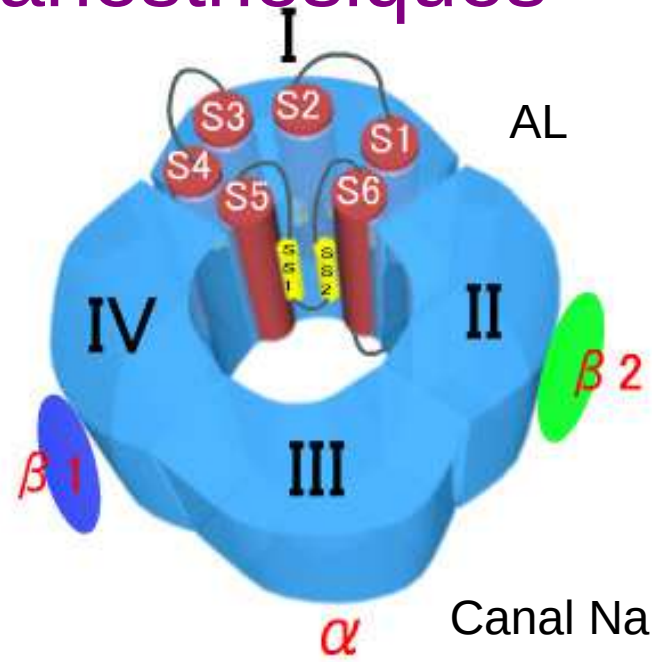
2. Les maladies mitochondriales en clinique

3. Les agents de l'anesthésie
et les maladies mitochondriales

Les récepteurs des Agents anesthésiques

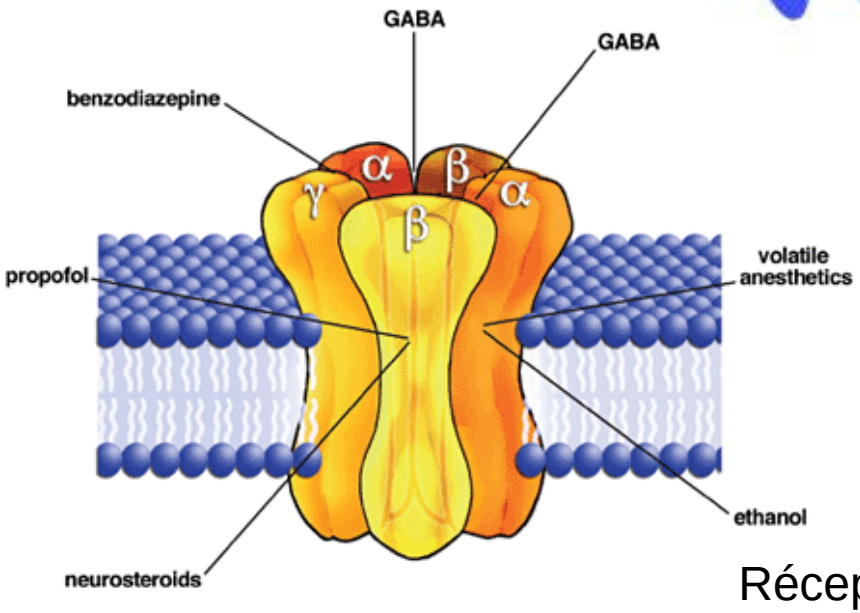


Kétamine
Protoxyde Azote



AL

Canal Na



Récepteur GABA



MRGM

TOXICITE MITOCHONDRIALE AVEREE (AUX USA)

HEPATIQUE

Antiviraux
Abacavir
Didanosine
Emtricitabine
Entecavir
Emtricitabine
Lamivudine
Nevirapine
Telbivudine
Tenofovir
Tipranavir
Stavudine
Zalcitabine
Zidovudine

Anti-Cancéreux
Flutamide
Dacarbazine
Gemtuzumab
Methotrexate
Pentostatin
Tamoxifen

Antibiotics
Isoniazid
Ketoconazole (oral)
Streptozocin
Trovafloxacin

CNS
Dantrolene
Divalproex Sodium
Felbamate
Naltrexone
Nefazodone
ValproicAcid
and Alper's

Hypertension
Bosentan

En bleu, transaminases élevées (signe de mort des cellules hépatiques) + acidose lactique

CARDIAQUE

Anthracyclines
Daunorubicin
Doxorubicin
Epirubicin
Idarubicin

NSAIDs
Celecoxib
Diclofenac
Diflunisal
Etodolac
Fenoprofen
Ibuprofen
Indomethacin
Ketoprofen
Mefenamic acid
Meloxicam
Naproxen
Nabumetone
Oxaprozin
Piroxicam
Salsalate
Sulindac
Thioridazine
Tolmetin

Anaesthetics
Bupivacaine

Anti-Cancéreux
Arsenic Trioxide
Cetuximab
Denileukin diftitox
Mitoxantrone
Tamoxifen

Beta-Blockers
Atenolol

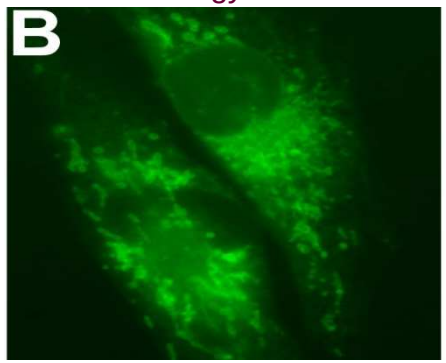
Antiarhythmic
Amiodarone (oral)
Disopyramide
Dofetilide
Ibutilide

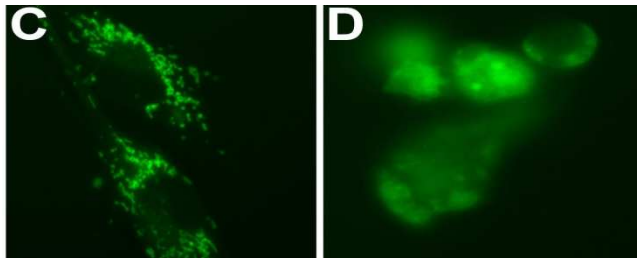
CNS
Amphetamines
Atomoxetin
Droperidol
Methamphetamine
Pergolide

Diabetes
Pioglitazone
Rosiglitazone

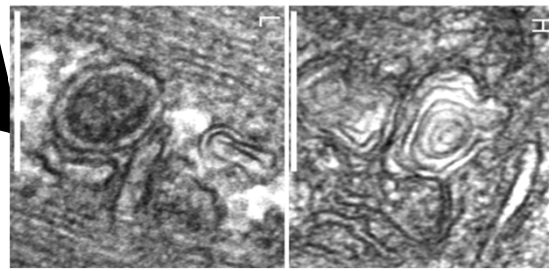
Nouette-Gaulain Anesthesiology 2009

Bupi 1µM



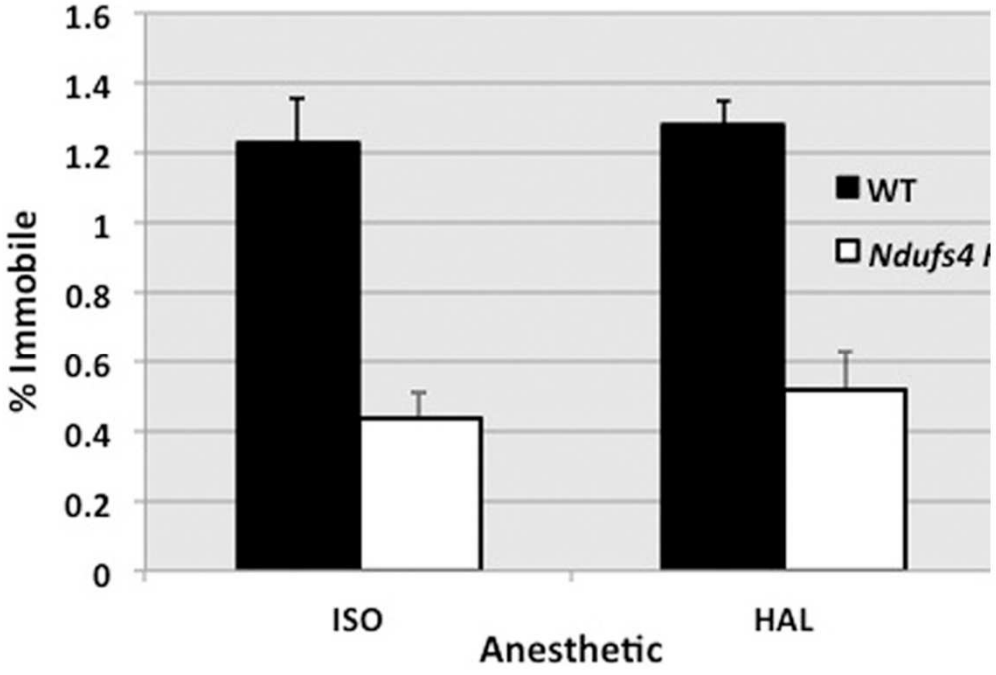


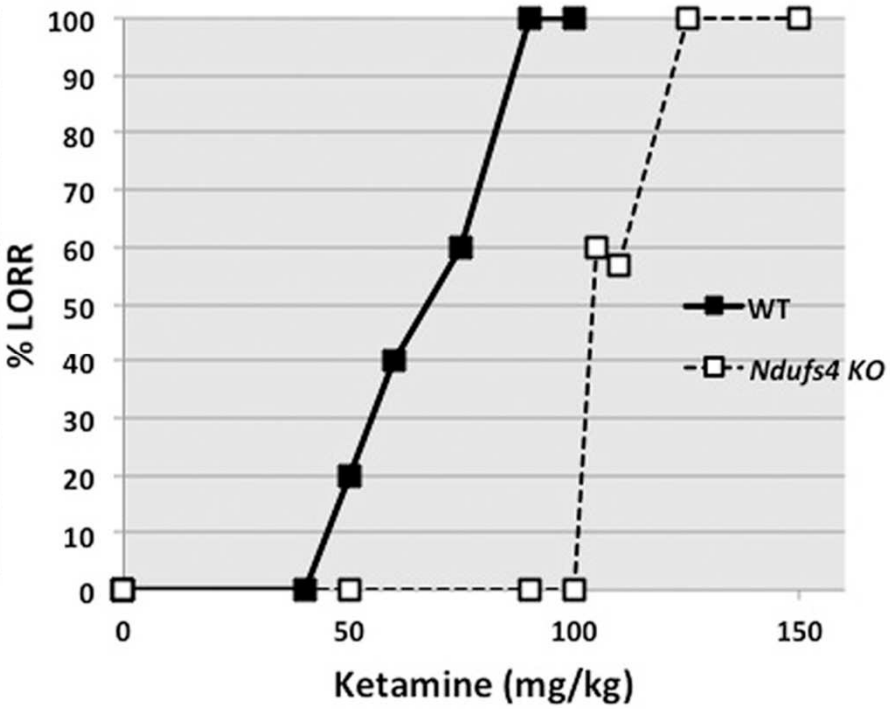
Bupi 1mM Bupi 5mM



Déficit en complexe I de la CR

Ndufs4 KO mice,
Sous unité du Complexe I





August 2012 | Volume 7 | Issue 8 | e42904

From: Mitochondrial Defects and Anesthetic Sensitivity
Anesthesiology. 2002;96(5):1268-1270.

ANESTHESIOLOGY
The Journal of the American Society of Anesthesiologists, Inc.

Table 1. Sensitivity of 16 Children with Mitochondrial Defects to Sevoflurane

Patient No.	Age (yr)	Procedure	% Sevoflurane (BIS = 60)	Diagnosis
1	1	Skin biopsy, line placement	0.4	**Leigh disease**
2	3	Herniorraphy	3.0	Complex III
3	5	Herniorraphy	3.1	Complex III
4	1	Muscle biopsy	**0.8**	**Complex I**
5	2	Muscle biopsy	3.1	No complex identified
6	5	Muscle biopsy	3.2	Complex III
7	1	Muscle biopsy	3.5	No complex identified
8	3	Muscle biopsy	4.0	No complex identified
9	2	Muscle biopsy	3.2	No complex identified
10	1	Muscle biopsy	2.9	No complex identified
11	2	Muscle biopsy	3.4	No complex identified
12	1	Muscle biopsy	**1.6**	**Decreased pyruvate oxidation**
13	4	Muscle biopsy	**1.0**	**Decreased glutamate oxidation**
14	2	Muscle biopsy	3.1	Complex III
15	10	Muscle biopsy	3.5	Complex III
16	5	Muscle biopsy	3.0	Complex III

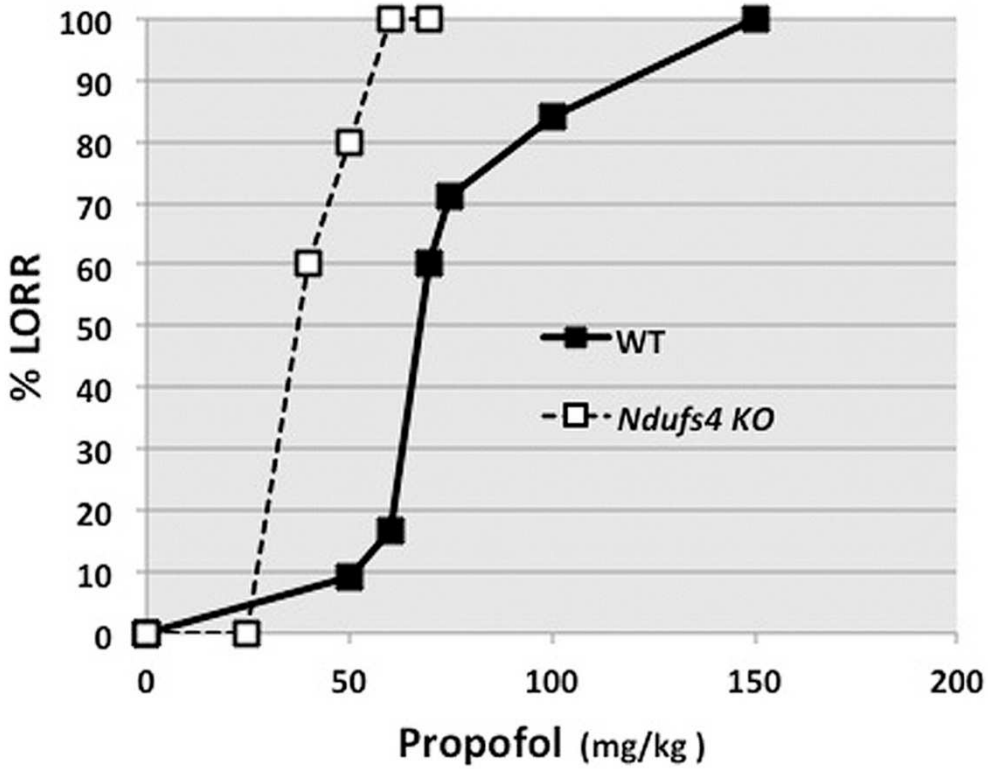
BIS = Bispectral Index.

Date of download: 3/31/2016
Copyright © 2016 American Society of Anesthesiologists. All rights reserved.

Propofol

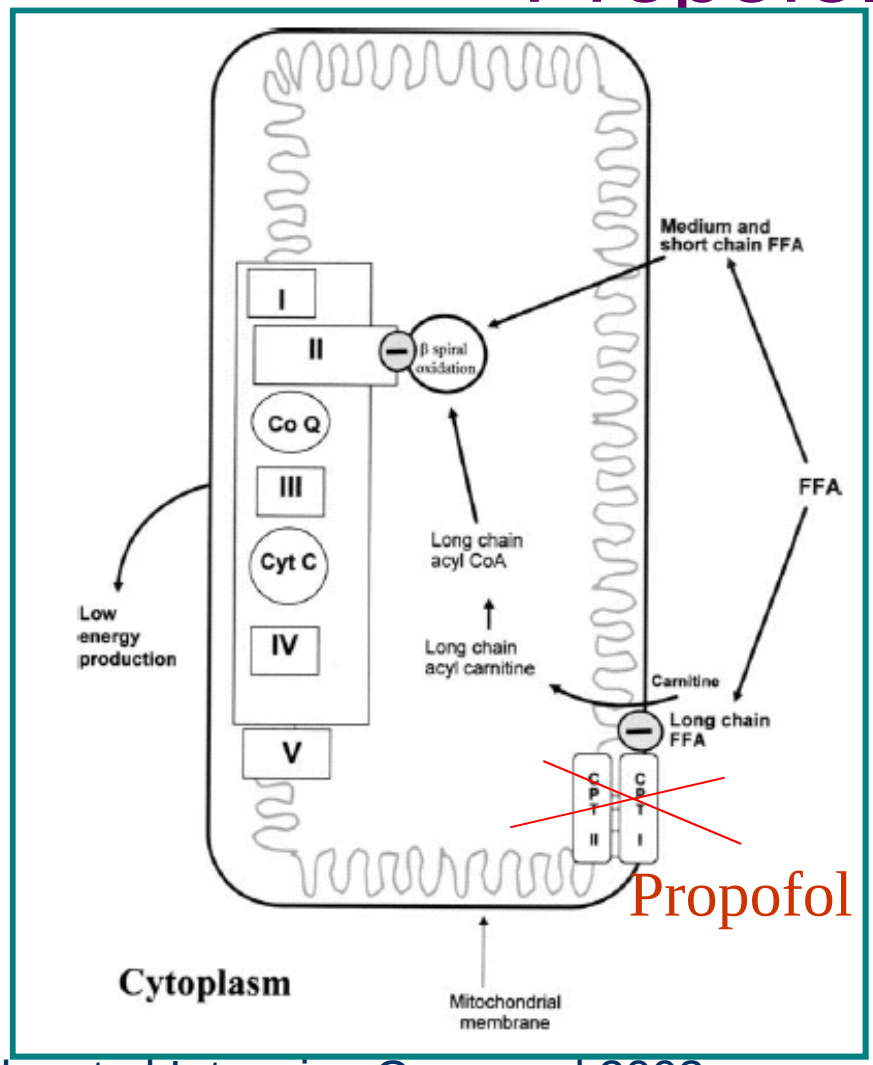
- Inhibe le complexe 1 de la CR;
- (2) inhibition de la carnitine palmitoyl transferase I, (inhibition du transport acides gras à longue chaine)
- (3) inhibition de la béta-oxidation.

Ndufs4 KO mice,
Sous unité du Complexe I



August 2012 | Volume 7 | Issue 8 | e42904

Propofol infusion syndrome



Vasile et al.Intensive Care med 2003

Cremer et al.Lancet 2001

Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients

Cremer et al.Lancet 2001

Risque si perfusion > 5 mg/kg/h

Metabolic acidosis, rhadomyolisis, And cardiovascular collapse After prolonged propofol infusion

Cannon et al.J Neurosurg 2001

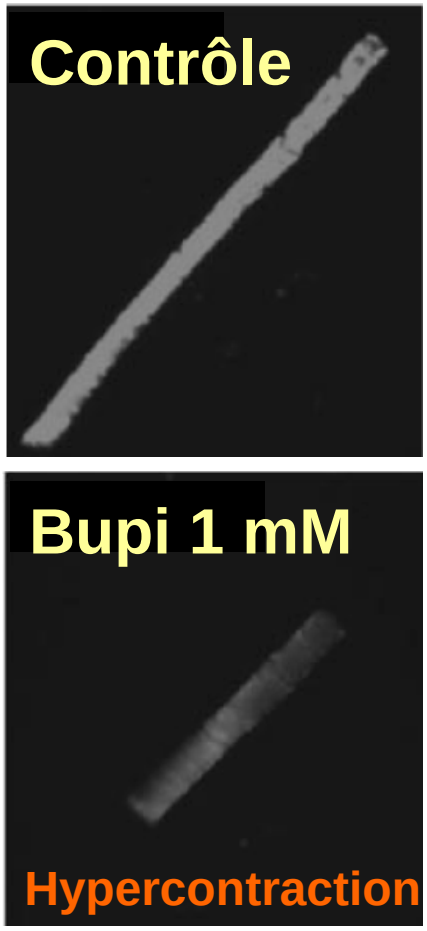
Terrain : enfant ++++
Pour une sédation prolongée (> 48h) : choisir un autre agent

Fonction muscles respiratoires

- Risque
  - Dépression respiratoire
- Eviter
  - Les curarisations résiduelles
  - Les morphiniques de longues durée d'action, trouble du métabolisme

Bupivacaine myotoxicity is mediated by mitochondria

- Altérations des oxydations phosphorylantes
  - **Inhibition du Complexe I**
  - **Effet *« uncoupler »***
  - **Altération du potentiel redox**
  - **Altération du potentiel de membrane**

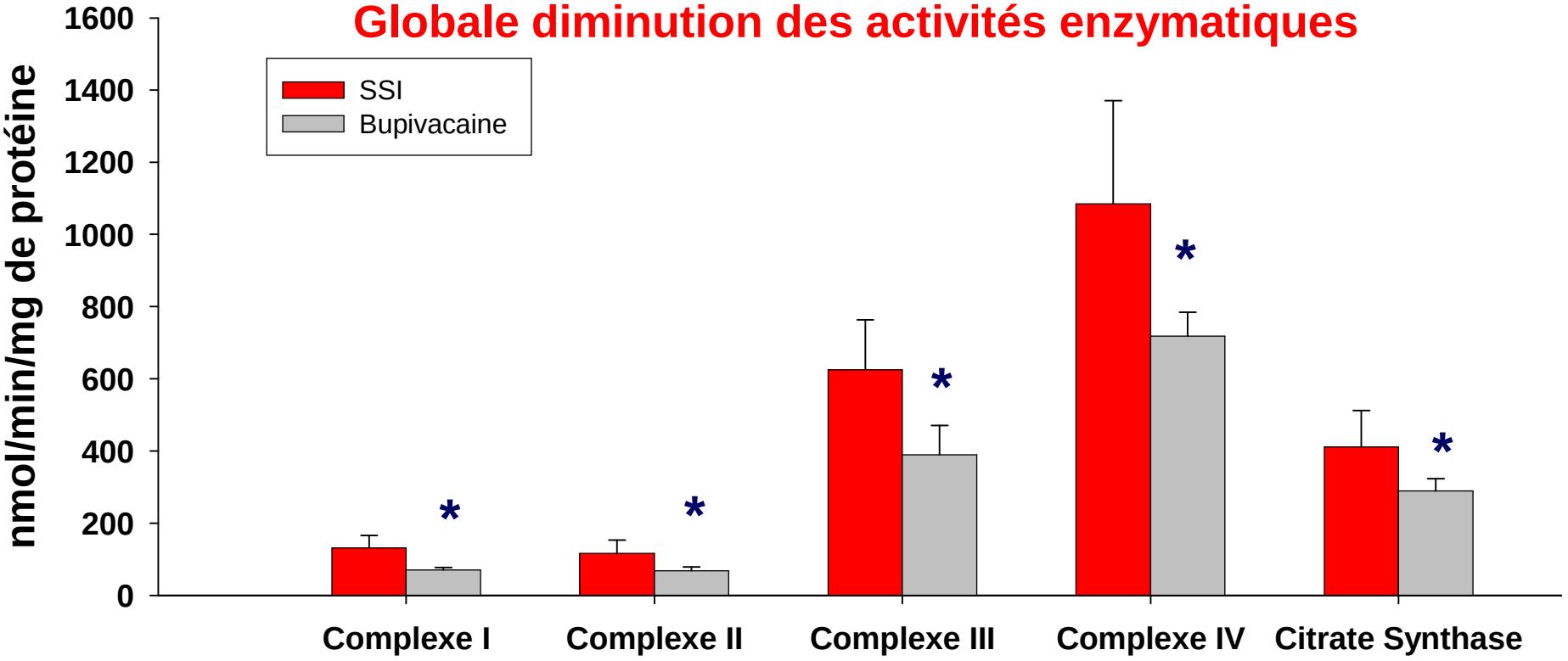


Diminution de la synthèse d'ATP
Myonécrose

Irwin W et al.JBC 2002; 277: 12221-7

Activités enzymatiques
des complexes de la chaîne respiratoire

- Spectrophotométrie sur homogénat de psoas



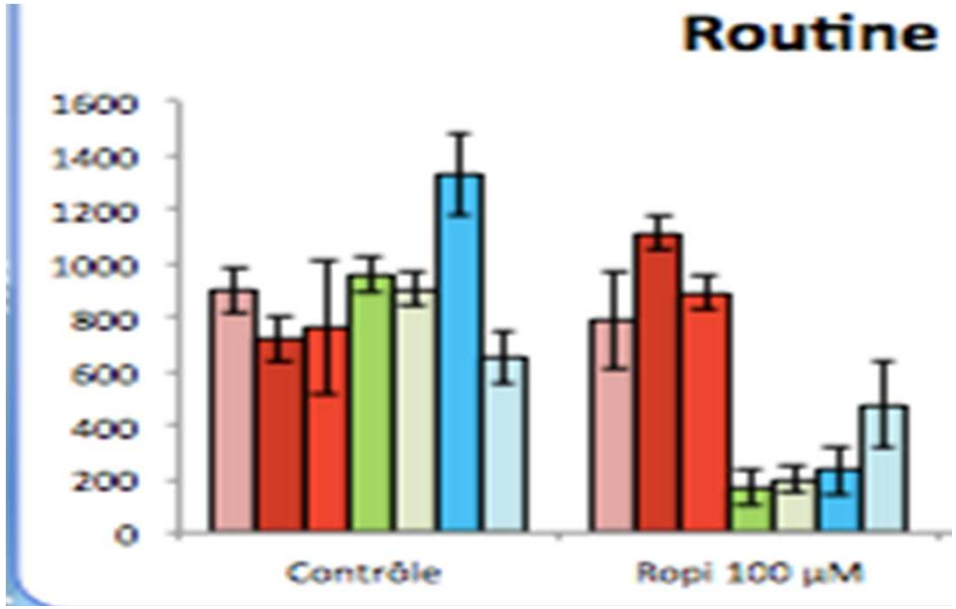
**** P<0,05 vs SSI***

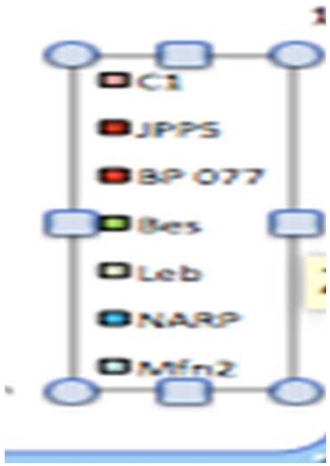
Nouette-Gaulain et al. Anesthesiology 2007

36ème Congrès Annuel de l'ADARPEF
1er et 2 Avril 2016
IMS Xavier Arnozan
BORDEAUX
In association with ESPA EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ANAESTHESIOLOGY

Les AL et maladies mitochondriales

Synthèse d'ATP maladie dépendante
Culture cellulaire en présence de ropivacaïne 100 microM





Obre, en cours

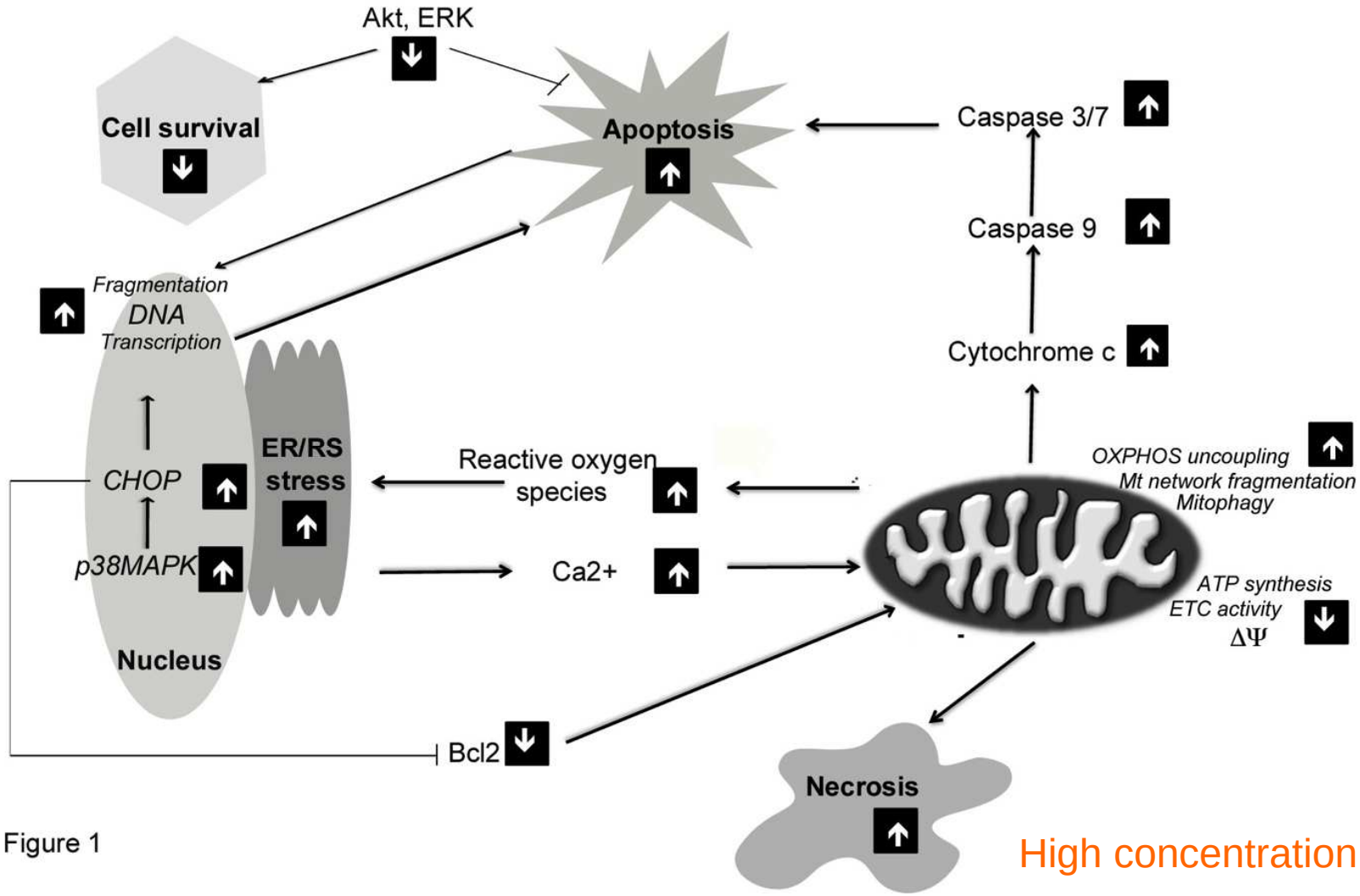


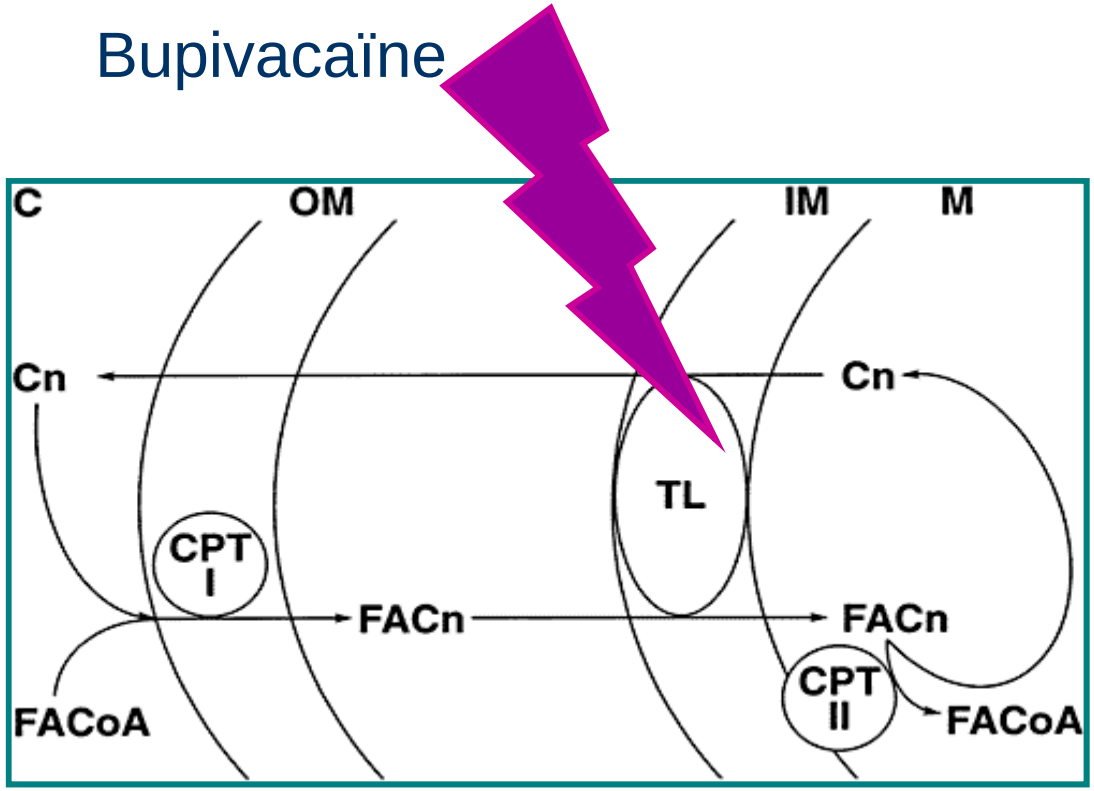
Figure 1

Nouette-Gaulain 2012 Curr Opin Anaesthesiol

Mitochondrie et altération du métabolisme des acides gras (substrats préférentiels du cœur)

Inhibition de la carnitine-acylcarnitine translocase

Bupivacaïne



- Acides gras :
Altération du transport trans-membranaire
Diminution du pool de substrats

-Toxicité cardiaque décrite chez l'homme

IC 50 de la bupi : 0,26 mM

Weinberg G. Anesthesiology 1998, 92 :253-8

Objectifs pharmacologiques

- Eviter les fortes doses d'AL pour les biopsies musculaires sur site de prélèvements
- Eviter morphinique longue durée et curarisation résiduelles
- Eviter le propofol

Séries rétrospectives Biopsies Musculaires

- **1999 à 2003**
- 122/155 MM connue
- Interventions 36 min
- Réveil 33 min

- *Désaturation au réveil*

- **1989-2005**
- 38 patients, 58 anesthésies
- Biopsies

- *1 Décompensation métabolique*
- *1 Hypovolémie*
- *1 Défaillance rénale*

Pediatric Anesthesia 2007 17: 16–21

British Journal of Anaesthesia 100 (4): 436–41 (2008)

Take Home message

- Association illégitimes de symptômes
- Prévention **GAJ3H**
- Théorie du seuil
- Anesthésie réanimation
  - La réactivité et l'adaptation
  - Risque respiratoire et métabolique

