Anesth Reanim. 2023; 9: 173–183

en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/anrea
www.sciencedirect.com

Revue

Hyperthermie maligne de l'anesthésie

Anne-Frédérique Dalmas-Laurent [1], Béatrice Bruneau [2], Nathalie Roux-Buisson [3], Groupe HM France [1]

Disponible sur internet le :
6 février 2023

1. CHU de Lille, hôpital Roger Salengro, unité hyperthermie maligne, pôle anesthésie réanimation, médecine péri-opératoire et douleur, rue, Eugène Avinée, 59037 Lille cedex, France
2. Hôpital universitaire Robert-Debré, AP-HP, nord - université de Paris, consultation hyperthermie maligne, service d'anesthésie, France
3. Inserm U121, institut de neurosciences, département de Biochimie et de génétique, 38706 La Tronche cedex, France

Correspondance :
A.F. Dalmas-Laurent, CHU de Lille, hôpital Roger Salengro, unité hyperthermie maligne, pôle anesthésie réanimation, médecine péri-opératoire et douleur, rue Eugène Avinée, 59037 Lille cedex, France.
anne-frederique.dalmas@chru-lille.fr

Mots clés
Crise hyperthermie maligne
Anesthésie
Tests de contracture
Halothane-Caféine
Récepteur à la ryanodine
Ryr1
Génétique
Dantrolène

Résumé

La crise d'hyperthermie maligne (*HM*) est un évènement rare mais potentiellement mortel. Elle peut s'exprimer de façon variable chez les individus prédisposés génétiquement et exposés aux agents anesthésiques volatils et/ou au curare dépolarisant. Les signes classiques de la crise *HM* sont l'augmentation de production de $C0_2$ ($FetCO_2$), la tachycardie, la rigidité musculaire, l'hyperthermie et la rhabdomyolyse, témoins de l'hypermétabolisme. L'incidence de la crise *HM* est estimée entre 1/15 000 et 1/75 000 anesthésies et sa mortalité serait proche de 5 %. La physiopathologie de l'*HM* repose sur une anomalie de l'homéostasie calcique du muscle squelettique. Lors de l'exposition aux agents déclenchants, le complexe de relâchement du calcium libère en excès le calcium dans le cytosol, responsable de la contracture musculaire observée. Ce complexe est constitué de deux canaux calciques, le récepteur de la ryanodine de type 1 (*RyR1*) et le récepteur des dihydropyridines (*DPHR*) et d'une protéine accessoire *STAC3*. Des mutations sur ces protéines peuvent être responsables d'*HM*. En cas de survenue d'une crise *HM*, la reconnaissance précoce des signes et la mise en œuvre de son traitement sont les éléments décisifs de la survie du patient. Le diagnostic de la sensibilité *HM* est réalisé soit par un bilan génétique, soit les tests de contracture *in vitro* halothane-caféine par biopsie musculaire. La physiopathologie, les mutations et leur caractère à pénétrance variable sont encore partiellement incompris. Les recommandations clés sont l'exclusion des agents déclenchants, la réflexion sur la prise en charge optimale préopératoire, per et post anesthésique des patients à risque ou sensibles *HM*.

[1] Les membres actifs sont listés dans l'Appendix.

https://doi.org/10.1016/j.anrea.2023.01.009
© 2023 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords
Malignant hyperthermia crisis
Anesthesia
Halothane-caffeine contracture tests
Ryanodine receptor RYR1
Genetics
Dantrolene

Summary

Malignant hyperthermia of anesthesia

*Malignant hyperthermia (MH) crisis is a rare but potentially fatal event. It can be expressed in individuals genetically predisposed and exposed to volatile anesthetic agents and/or depolarizing curare. The classic signs of the MH crisis are increased production of CO_2 ($FetCO_2$), tachycardia, increased oxygen consumption, muscle rigidity, hyperthermia and rhabdomyolysis and witnesses of hypermetabolism. The incidence of the HM crisis is estimated between 1/15,000 to 1/75,000 anesthesias and its mortality is currently at 5%. The pathophysiology of MH is based on an anomaly of calcium homeostasis at the skeletal muscle level. Upon exposure to triggering agents, the calcium release complex (CRC) releases excess calcium into the cytosol, responsible for muscle contracture. This complex consists of two calcium channels, the ryanodine receptor type 1 (*RyR1*) and the dihydropyridine receptor (*DPHR*) and an accessory protein* STAC3. *Mutations in these proteins may be responsible for MH. In the event of an MH crisis, early recognition of the signs and the implementation of its treatment are the decisive elements of the patient's survival. Diagnosis of MH susceptibility is made either by genetic testing or* in vitro *halothane-caffeine contracture testing by muscle biopsy. The pathophysiology, the mutations and their variable penetrance character are still partially misunderstood. The key recommendations are the exclusion of triggering agents, and reflection on the optimal preoperative, per and post anesthetic management of patients at MH risk or at MH susceptibility.*

Introduction

L'hyperthermie maligne (*HM*) et un désordre pharmacogénétique du muscle squelettique qui se manifeste par une réponse hypermétabolique lors de l'exposition aux agents halogénés comme l'halothane, le sévoflurane, le desflurane, l'isoflurane, le méthoxyflurane et le curare dépolarisant (succinylcholine ou chlorure de suxamethonium) et plus rarement, chez l'humain, lors d'un effort musculaire intense et soutenu (hyperthermie maligne d'effort ou coup de chaleur). La transmission de la sensibilité *HM* est autosomique dominante à pénétrance réduite pour les *RYR1* et *CACNA1S* (codant la sous-unité principale du récepteur des dihydropyridines, *DHPR*) et autosomique récessive pour le gène *STAC3*. La prévalence du trait génétique conférant une sensibilité à l'*HM* est difficile à évaluer. Des estimations épidémiologiques sur les variants associées à l'*HM* suggèrent une prévalence génétique de 1/10 000 à 1/1500 individus. Selon une étude génétique française, un individu sur 800 à 3000 serait porteur d'une mutation en faveur de l'*HM* [1–4].

Trois gènes sont définitivement impliqués dans l'*HM* : *RYR1*, *CACNA1S* et *STAC3* codant pour des protéines majeures du couplage excitation-contraction du muscle squelettique, respectivement deux canaux calciques (le Récepteur de la Ryanodine de type 1 ou *RYR1* et le récepteur des dihydropyridines ou *DPHR*) et une protéine accessoire *STAC3*. Les variants *RYR1* associés à la sensibilité *HM* sont pour la plupart des variants dominants de type gain de fonction. Ils rendent les canaux *RYR1* mutés plus sensibles à l'activation par une perturbation du couplage excitation-contraction entrainant une libération anormalement accrue de Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique lors de l'exposition aux agents halogénés. Des variants causaux sont identifiés dans environ 60 % des cas d'*HM* avérés, la quasi-exclusivité au niveau du gène *RYR1* et de manière exceptionnelle au niveau des gènes *CACNA1S* et *STAC3*. Plus de 2000 variants du gène *RYR1* sont rapportés dans la base de variants Clinvar. Mais, seules 90 mutations *RYR1* sont classées pathogènes ou probablement pathogènes. Des mutations dans le gène *CACNA1S* ont été retrouvées dans moins de 1 % des cas. Plus récemment, il a été émis en évidence un lien entre des variants dans le gène *STAC3* et l'*HM*. Les causes génétiques restantes restent encore non identifiées [2,5].

Physiopathologie de la crise d'hyperthermie maligne

Lors du couplage excitation-contraction physiologique, la propagation du potentiel d'action le long du nerf moteur vers les terminaisons des fibres nerveuses entraîne la libération dans la jonction neuromusculaire d'acétylcholine qui agit sur les récepteurs cholinergiques postsynaptiques et provoque une dépolarisation du sarcolemme (membrane plasmique de la cellule musculaire). La dépolarisation est transmise aux tubules T, invaginations du sarcolemme où sont localisées les complexes de relâchement du calcium. Ces complexes sont localisés au niveau de structure anatomique particulière, les triades, formées par la juxtaposition d'un tubule T et de deux citernes terminales du réticulum sarcoplasmique (RS). Deux canaux

ioniques responsables du couplage excitation-contraction sont localisés dans la triade : le DHPR dans la membrane plasmique des tubules T et le récepteur de la ryanodine (*RyR1*) dans la membrane du RS. Le DHPR est un canal calcique dépendant du voltage. La dépolarisation de la membrane provoque son ouverture, et l'activation du récepteur *RyR1* par interaction physique et fonctionnelle avec le DHPR. L'ouverture du canal *RyR1* permet le relargage du Ca^{2+} contenu dans le RS ce qui entraîne une augmentation de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire qui va être à l'origine de la contraction musculaire. Lorsque la fibre musculaire est au repos, les liaisons entre les deux protéines contractiles, actine et myosine, sont inhibées par le complexe de la troponine. L'augmentation de la concentration calcique intracellulaire provoque une levée de cette inhibition, le glissement relatif des filaments d'actine et de myosine et le raccourcissement des sarcomères à l'origine de la contraction musculaire. La relaxation se produit quand la stimulation nerveuse s'arrête, les canaux calciques se referment et les ions Ca^{2+} sont recaptés dans le RS par les ATPases calcium-dépendantes (SERCA).

Dans la crise *HM*, une mutation sur une des protéines du complexe de relâchement de Ca2+ induit un relâchement de Ca^{2+} incontrôlé : Les canaux calciques *RYR1* mutés s'ouvrent anormalement en présence de l'agent déclenchant. La sortie massive de Ca^{2+} provoque une contraction musculaire anormale, une dérégulation et un emballement du métabolisme musculaire d'intensité variable : augmentation de la production de CO_2 et augmentation de la consommation d'O_2. L'augmentation de CO_2 stimule le système nerveux sympathique et augmentant la fréquence cardiaque. Il n'y a aucune relaxation tant que l'agent anesthésique est présent. Au fur et à mesure de la libération du Ca^{2+}, les capacités de séquestration sont dépassées, le Ca^{2+} cytosolique s'accumule de façon massive avec activation des myofilaments, entraînant une contraction musculaire permanente. L'hypermétabolisme provoque un dégagement de chaleur, une consommation des réserves énergétiques compensée par l'augmentation de la respiration mitochondriale. Lorsque les capacités de production d'ATP mitochondriales sont dépassées, la glycolyse anaérobie débute produisant du lactate. À ce stade, la production de chaleur s'accélère et la rigidité musculaire se développe. L'équilibre acidobasique est perturbé, une acidose respiratoire s'installe. La baisse des niveaux d'ATP serait le mécanisme sous-jacent de la défaillance de l'intégrité membranaire avec libération de potassium et des créatines phosphokinases (CPK). Une contracture généralisée se met en place due à l'élévation persistante du Ca^{2+} myoplasmique induisant une souffrance musculaire et une rhabdomyolyse.

Les stigmates de rhabdomyolyse sont l'hyperkaliémie précoce, la libération de la myoglobine, témoin de la lyse musculaire dans les 2 à 3 heures avec urines rouges par myoglobinurie et pic sanguin entre 2 et 4 heures, la défaillance rénale, l'élévation du taux de CPK dans le sang avec un maximum entre 12 et 24 h. Le taux de CPK varie selon la durée et la sévérité de la crise et peut atteindre jusqu'à 2000 fois la valeur normale. Une coagulation disséminée intravasculaire s'installe. La crise *HM* n'est réversible à l'arrêt des agents anesthésiques déclenchants que dans sa phase initiale. Dans les formes historiques, le patient était « brûlant et raide » sur la table opératoire. Le décès survient par hyperkaliémie, épuisement métabolique, CIVD, défaillance cardiaque congestive, ischémie digestive et syndrome de compartiment abdominal secondaire à l'œdème profond des muscles [6–9].

Épidémiologie

La crise d'hyperthermie maligne se manifeste de manière inconstante chez un sujet prédisposé génétiquement lors de l'exposition aux agents déclenchants au cours d'une anesthésie générale par un hypermétabolisme intense et prolongé du muscle squelettique.

Tous les agents halogénés sont déclenchants : l'halothane autrefois, le méthoxyflurane, l'isoflurane, l'enflurane, le sévoflurane et le desflurane. Le curare dépolarisant, disponible sous les noms de succinylcholine ou chlorure de suxaméthonium, se manifeste par un spasme des masséters lorsqu'il est utilisé seul. Il renforce et accélère la crise *HM*, en association avec les agents halogénés, par un effet facilitateur de l'ouverture les canaux *RYR1*-mutés pendant la phase de dépolarisation.

La crise *HM* survient plus typiquement dans la tranche d'âge 10–20 ans. L'âge de survenue d'une crise *HM* peut varier de la période néonatale jusqu'à plus de 70 ans sans qu'une explication claire n'ait été proposée [7]. Le sujet peut avoir reçu plusieurs anesthésies générales avec halogénés sans évènement peranesthésique. Bien que la transmission ne soit pas liée au sexe, les sujets masculins semblent plus concernés avec un sexratio de 2/1. Toutes les ethnies sont touchées [1,8].

L'incidence de la crise *HM* est difficile à estimer par la rareté de l'évènement et des données limitées. Basée sur des études cliniques, un taux de 1/15 000 à 1/75 000 est avancé, probablement sous-estimé par rapport à la prévalence de la mutation *HM* dans la population générale. En France, une étude des données génétiques réalisées sur des patients suspectés d'avoir présenté une crise d'*HM* montre la survenue de 40 à 80 nouveaux cas par an, ce qui permettrait d'estimer l'incidence à 1/5000. Ce chiffre pourrait être lui aussi sous-estimé par la non-détection de crises peu typiques ou d'expression frustre.

L'hyperthermie maligne a été décrite pour la première fois en 1960. Sa mortalité était de 80 %. L'introduction du dantrolène intraveineux dans le traitement de la crise *HM*, l'édition de recommandations, une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et les progrès du monitorage peranesthésique ont permis une baisse significative de la mortalité. En dépit de ces progrès, l'hyperthermie maligne tue toujours. Actuellement, la mortalité est estimée à 4 % en Grande Bretagne [1] et 6 % aux États-Unis [1,8,10–12].

Tableaux cliniques de la crise HM

La crise *HM* peut survenir chez le patient prédisposé génétiquement à tout moment d'une anesthésie générale utilisant les agents déclenchants. La crise *HM* va se manifester sous forme de trois groupes de symptômes traduisant l'hypermétabolisme. Le signe le plus précoce est l'augmentation significative de la pression partielle en CO_2 expirée ($PetCO_2$) malgré une augmentation de la ventilation minute, accompagnée d'une tachycardie. La rigidité musculaire avec souffrance musculaire (rhabdomyolyse) et l'hyperthermie peuvent être plus tardives.

Si les tableaux cliniques des formes fulminantes de la crise d'*HM* sont typiques, l'expressivité peut varier avec des manifestations plus frustres ou trompeuses. Le délai entre l'induction anesthésique et l'apparition des premiers signes est très variable. Il est inférieur à une minute en cas d'induction par agent halogéné associé à la succinylcholine et peut atteindre plusieurs heures lors d'une chirurgie de longue durée. Lorsque la crise *HM* est enclenchée, la $FetCO_2$ augmente en quelques minutes, mais une ascension plus lente peut être observée, masquée par les modifications de la ventilation minute. L'hyperthermie peut être marquée et rapide avec une augmentation de 1 à 2 °C toutes les cinq minutes. Une température de 41,6 °C à 42 °C pendant une durée de 45 minutes à une heure constitue le maximum thermique critique chez l'homme. La température très élevée est responsable de dommages tissulaires irréversibles dus à l'apoptose avec une évolution défavorable pour le patient.

La rigidité musculaire est un signe spécifique, mais tardif et non constant. Elle s'observe d'abord au niveau des masséters sous forme d'un spasme qui peut gêner ou rendre impossible l'intubation trachéale, puis la rigidité s'étend à l'ensemble du corps. La rigidité musculaire généralisée malgré la présence de curares non dépolarisants est le signe annonciateur d'une crise *HM* irréversible avec une issue fatale [13–15].

Un spasme des masséters survenant après l'injection du curare dépolarisant doit être interprété comme un évènement *HM*. Sa survenue doit contre-indiquer la réinjection du curare dépolarisant et l'anesthésie par inhalation avec initiation du traitement de la crise *HM* [16,17]. Chez le sujet normal, le curare dépolarisant augmente le tonus des muscles masséters pendant les 60 à 90 secondes après son injection par une réponse transitoire justifiant d'attendre le relâchement complet avant d'intuber. [18]. Chez le patient sensible *HM*, l'augmentation du tonus musculaire des masséters et sa durée sont exagérés. La rigidité musculaire peut s'étendre aux membres. Le curare dépolarisant peut être responsable de rhabdomyolyse chez les patients sensibles *HM* comme chez les patients atteints de myopathie. Le dosage des CPK doit être réalisé, une hyperkaliémie sévère est rarement observée ou à l'origine d'arrêts cardiaques. Une myoglobinurie peut être observée. Un taux de 50 % des patients ayant présenté un spasme des masséters se sont révélés positifs aux tests de contracture halothane-caféine. Plusieurs hypothèses sont avancées pour l'expressivité variable des signes HM : l'halogéné utilisé, la durée d'exposition aux halogénés, l'utilisation ou non d'un curare dépolarisant, la masse musculaire, la mutation impliquée, le caractère à pénétrance variable de l'*HM*, mais aussi des facteurs environnementaux comme le niveau de stress, un syndrome infectieux ou pyrogène récent ou en cours, la pratique d'une activité musculaire intense dans les jours qui précèdent l'anesthésie. Il était admis qu'une crise d'*HM* pourrait, rétrospectivement, être considérée comme ayant commencé pendant l'anesthésie, mais ne pouvait pas débuter dans la période postopératoire avec un intervalle libre après la fin de l'administration des agents déclenchants [14,17,19–21]. Des cas cliniques ont rapporté la survenue d'une crise *HM* retardée après l'arrêt de l'exposition aux halogénés. Un laps de temps de 40 minutes a été rapporté dans un cas après l'arrêt de l'exposition aux halogénés et le début d'un événement *HM* probable. Un autre cas *HM* avec hypercapnie et ascension de la température dans un délai de 72 minutes après son transfert en soins intensifs cardiaques a été confirmé sensible HM secondairement. Un cas de crise *HM* a été rapporté avec le système AnaConDa à base de sévoflurane utilisé pour la sédation en réanimation [22]. Les différents signes cliniques d'une crise *HM* sont récapitulés dans le *tableau I*.

Une hypercapnie cédant à l'arrêt des agents halogénés n'élimine pas une crise *HM*. L'arrêt des agents halogénés sans

Tableau I

Signes cliniques précoces et tardifs d'une crise d'hyperthermie maligne

Signes cliniques précoces d'une crise HM	Signes cliniques tardifs d'une crise HM
Spasme des masséters	Hyperkaliémie, acidose mixte
Hypercapnie : élévation inappropriée de la $PetCO_2$	Augmentation rapide de la température corporelle
Acidose respiratoire puis mixte	Elévation des CPK sanguins,
Tachycardie inappropriée, arythmie cardiaque,	Myoglobulinémie, myoglobinurie avec urines foncées
Rigidité musculaire localisée puis généralisée	Arythmie cardiaque sévère, arrêt cardiaque
	Peau moite, sueurs, marbrures cutanées
	Coagulation intravasculaire disséminée

utilisation du dantrolène peut réverser la crise *HM* à sa phase précoce.
Actuellement, bien que des formes cliniques typiques ou fulminantes soient toujours observées, l'hypercapnie inappropriée, même isolée, constitue le motif d'appel le plus fréquent aux centres experts *HM* comme premier signe d'alerte d'une crise *HM* suspectée et avec mise en œuvre immédiate de son traitement.

Traitement de la crise HM

Les recommandations de la SFAR ont été publiées en 2019 sous forme de Recommandations pour la Pratique Clinique pour la prise en charge de la crise *HM* et la préparation du dantrolène : https://sfar.org/download/rpp-hyperthermie-maligne/[23].
La crise *HM* est une urgence vitale. La reconnaissance précoce des signes et la mise en œuvre de son traitement sont les éléments essentiels de la survie du patient. Une augmentation inappropriée de la $FeTCO_2$ malgré la modification de la ventilation minute accompagnée d'une augmentation de la fréquence cardiaque et de la température corporelle doivent alerter du déclenchement d'une possible crise *HM*.
L'arrêt de l'administration de l'agent halogéné et l'injection intraveineuse du dantrolène sont les deux mesures thérapeutiques urgentes pour une évolution favorable [24–27].

- éliminer rapidement les principaux diagnostics différentiels ;
- arrêt des agents halogénés et retirer les vaporisateurs ;
- hyperventilation à 100 % d'oxygène ;
- augmentation de la ventilation minute à 2 à 3 fois la normale ;
- relais par des hypnotiques intraveineux ;
- le moindre doute ne doit pas retarder la prise en charge de la crise *HM* et son traitement par le dantrolène ;
- appeler du renfort ;
- informer le chirurgien et arrêter ou hâter la fin de la chirurgie ;
- monitorage de la température corporelle ;
- reconstitution du dantrolène avec de l'eau PPI et injection du dantrolène à la dose de 2,5 $mg.kg^{-1}$ en intraveineux direct le plus rapidement possible, soit dix flacons pour un patient de 80 kg. Des doses supplémentaires de dantrolène peuvent être répétées jusqu'à la dose de 10 $mg.kg^{-1}$;
- refroidissement actif pour une température non inférieure à 38C ;
- en cas de troubles du rythme cardiaques, l'amiodarone (5 $mg.kg^{-1}$) ou les bétabloquants peuvent être utilisés, les inhibiteurs calciques doivent être évités en raison du risque de dépression myocardique en cas d'association avec le dantrolène ;
- prélèvements biologiques : gaz du sang, ionogramme sanguin, urémie créatininémie, CPK, myoglobine dans le sang et les urines, bilan de CIVD ;
- en cas d'hyperkaliémie, traiter par perfusion de glucose-insuline ;
- en cas d'acidose métabolique grave (pH < 7,2), injection en intraveineux de bicarbonate de sodium possible ;
- provoquer une diurèse supérieure à 1 à 2 $ml.kg^{-1}$.ml par heure par remplissage vasculaire avec pose de sonde vésicale. Chaque flacon de dantrolène contient 3 g de mannitol provoquant une diurèse osmotique ;
- transfert en soins intensifs ou en réanimation pendant au moins 24h pour surveillance : poursuite des prélèvements sanguins, risque de dépression respiratoire avec le dantrolène. Une recrudescence de la crise HM sans nouvelle exposition aux agents déclenchants peut survenir dans 25 % des cas et nécessiter un traitement supplémentaire par dantrolène [28–30] ;

Le dantrolène (Dantrium®) est le seul traitement connu pour le traitement spécifique de la crise *HM*. Introduit en 1979, il a permis une réduction de la mortalité *HM* de 80 à 5 %. Le dantrolène est un dérivé de l'hydantoïne faiblement hydrosoluble. Sa préparation intraveineuse se présente en flacon sous forme de poudre orange contenant 20 mg de dantrolène et plusieurs excipients dont le mannitol. Chaque contenu de flacon doit être dilué dans 60 ml d'eau distillée (EPPI).
Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Son effet myorelaxant et antidote de la crise d'*HM* favoriserait un retour à la normale de la concentration de Ca^{2+} intrasarcoplasmique. 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 Ca^{2+} dans le RS. Sur le modèle porcin comme en clinique humaine, on constate le caractère immédiat de la décroissance de l'$EtCO_2$ puis la réversion de l'ensemble des signes en quelques minutes. Le dantrolène peut être arrêté devant la normalisation de la température et du tonus musculaire. Un délai de sécurité de 6 à 12 h est nécessaire avant l'extubation [31–33].
Le groupe Européen Hyperthermie Maligne EMHG a publié en 2010 les recommandations sur la reconnaissance des signes et la prise en charge de la crise *HM* et en 2019 sur la disponibilité du dantrolène [24]. La France est le seul pays au monde qui impose par la circulaire du 18 novembre 1999 la disponibilité immédiate de 18 flacons de dantrolène par site anesthésique associé à l'établissement et d'une procédure pour mise à disposition rapide de 36 flacons pour le traitement d'une crise *HM* [23,34,35].
Une forme concentrée de dantrolène sous le nom de Ryanodex en flacon de 250 mg rapidement dissous dans 5 ml d'eau PPI est disponible aux États-Unis, mais ne possède pas de licence en Europe [36].

Le diagnostic différentiel

Une variété de tableaux cliniques peut mimer des crises *HM* pendant une anesthésie : un sepsis, une crise thyréotoxique, un phéochromocytome, une ischémie cérébrale, une prise de drogues récréatives [37,38]. Le syndrome malin des neuroleptiques présente de nombreuses analogies cliniques et thérapeutiques avec l'*HM*, mais ne constitue pas une situation à risque d'*HM* anesthésique [39,40]. Un suspicion *HM* peut se poser devant des

signes isolés : une hypercapnie isolée peut traduire une accumulation de CO_2 après intubation difficile, insufflation de CO_2 pour coelioscopie, un problème de circuit machine, une hypoventilation per ou postopératoire. Une hyperthermie isolée fait rechercher un excès de réchauffement par une couverture soufflante en particulier chez l'enfant ou un syndrome infectieux. Une rhabdomyolyse isolée diagnostiquée devant des urines rouges, des myalgies post opératoires, une élévation des CPK peut être liée à la posture, à la longueur de l'intervention, à un contexte traumatique [2]. Cette liste n'est pas exhaustive.

Le moindre doute diagnostique ne doit pas faire retarder la prise en charge de la crise HM et son traitement par le dantrolène.

Prise en charge après la crise HM

Lorsqu'une crise *HM* a été suspectée, il est recommandé de colliger tous les documents en faveur du diagnostic de crise *HM* : données anesthésiques peropératoires, agents anesthésiques utilisés, efficacité du dantrolène si celui-ci a été utilisé, prélèvements biologiques avec le dosage des CPK entre 12 h et 24 h, puis jusqu'à normalisation. Un taux de CPK normal n'élimine pas un diagnostic de crise *HM* si celle-ci est précocement détectée et traitée. En cas de décès du patient, il est conseillé de prélever un bilan sanguin ou de réaliser une biopsie du muscle pour la recherche de mutations en faveur de l'*HM*. Le patient et/ou sa famille devra en être informé. Un courrier sera délivré au patient signalant le protocole anesthésique et les signes ayant fait évoquer le diagnostic d'*HM*, les conséquences du diagnostic suspecté de crise *HM*, les précautions anesthésiques pour une future anesthésie ainsi que le risque familial basé sur la transmission autosomique dominante. Il est recommandé de prendre contact avec un centre expert *HM* et de fournir au patient ou sa famille les coordonnées des centres *HM* experts. Ceux-ci pourront leur proposer les investigations diagnostiques pour confirmer ou écarter le diagnostic *HM*, donner le conseil *HM* et les recommandations anesthésiques adaptées au patient ainsi qu'à ses apparentés [2,23].

Diagnostic de la sensibilité HM

Le sujet ayant présenté une crise d'*HM* évocatrice ou suspecte au cours d'une anesthésie générale avec agents déclenchants est appelé « proband ».

Le diagnostic de sensibilité à l'*HM* est fondé sur les signes cliniques qui ont évoqué un évènement *HM* et sur les tests en laboratoire. Celui-ci peut être réalisé par deux méthodes : soit par les IVCT (*In Vitro* Contracture Tests) en laboratoire encore appelés tests halothane-caféine sur biopsie musculaire, soit par biologie moléculaire.

Les IVCT sont basés sur l'exposition expérimentale de fragments musculaires à l'agent halogéné et à la caféine. Le tissue musculaire est prélevé dans le muscle vaste externe de la cuisse sous anesthésie locorégionale au cours d'une hospitalisation. Les fragments musculaires fraichement prélevés et fixés à une jauge de contrainte dans une cuve pour organe isolé sont stimulés électriquement et soumis à des concentrations croissantes d'halothane (0,5, 1, 2 et 3 %) et de caféine (0,5 à 32 mmol.L^{-1}). Chez le sujet sensible à l'*HM*, l'halothane va provoquer une élévation de la ligne de base (contracture). La caféine provoque une contracture dose-dépendante sur tous les muscles. La valeur seuil est la concentration minimale d'halothane ou de caféine pour laquelle une contracture soutenue de 0,2 g (2 mmol.L^{-1}) ou supérieure se produit. Dans le protocole du groupe européen, le test est positif si la valeur seuil de contraction du lambeau musculaire est inférieure ou égale à 2 % d'halothane ou à 2 mmol.L^{-1}de caféine. Les patients sont classés en quatre groupes : sensible (HMS), tests positifs pour l'halothane et la caféine ; non sensible (HMN), tests négatifs pour l'halothane et la caféine (*figure 1*). Les tests sont « équivoques halothane » (HMSh) ou « équivoque caféine » (HMSc) quand seul le test halothane ou caféine est positif : ces patients sont considérés en clinique sensibles à l'*HM* (HMS). La sensibilité et la spécificité des tests effectués selon le protocole du groupe européen sont estimées en comparant au degré de probabilité de la crise d'*HM* respectivement à 99 % et à 93,6 %. Les IVCT sont la méthode de diagnostic de référence de la sensibilité *HM*. Ils sont la preuve du phénotype *HM* et du risque anesthésique [41–45].

La recherche de mutations *HM* est proposée en première intention. L'étude génétique des sujets à risque représente une alternative à l'IVCT moins invasive mais moins sensible. L'analyse est réalisée à partir d'une simple prise de sang. Elle est basée sur le séquençage des régions codantes pour les gènes impliqués dans l'*HM* : *RYR1*, *CACNA1S* et *STAC3* [2,5]. La sensibilité du diagnostic génétique est estimée 60 % dans la population européenne, c'est-à-dire qu'une mutation *HM* est retrouvée 50 à 60 % des patients classés sensibles par IVCT. En France, le dépistage génétique fait l'objet d'un encadrement juridique (décret d'application n° 2000-570) qui impose une consultation de conseil génétique au patient, le recueil de son consentement écrit pour l'analyse génétique à des fins médicales et une attestation de consultation du médecin prescripteur. Les résultats sont remis uniquement au médecin prescripteur [2]. Actuellement, 91 variants du gène *RYR1*, ainsi que trois variants des gènes *CACNA1S* et *STAC3* sont classés pathogènes ou probablement pathogènes (classe 4 ou 5 ACMG) et utilisés à titre diagnostique. Ils permettent de confirmer le diagnostic de la sensibilité *HM* chez le proband et de proposer un dépistage présymptomatique du risque *HM* chez les apparentés. Trois résultats génétiques sont possibles Si un variant pathogène est identifié chez le proband, le diagnostic de sensibilité à l'*HM* est confirmé sans réalisation d'IVCT et il est recommandé de réaliser un dépistage présymptomatique chez les apparentés afin d'identifier les individus à risque *HM*. Si aucun variant pathogène n'est identifié chez le proband, le risque de

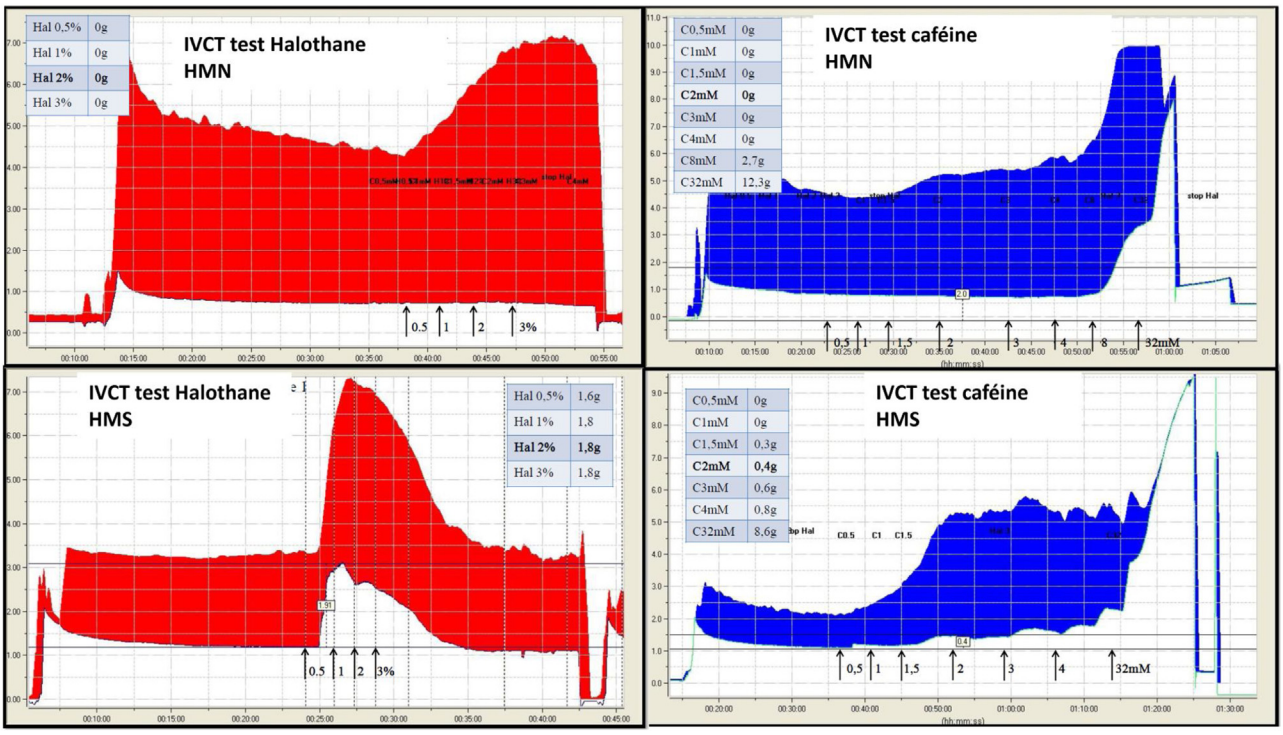


FIGURE 1

Tests halothane-caféine ou IVCT : HMS (sensible HM), HMN (non sensible HM)

sensibilité *HM* ne peut être exclu en raison du manque de sensibilité de l'analyse génétique. Les tests IVCT sont indiqués et à discuter avec un centre *HM* expert en fonction de la suspicion clinique. Dans ce cas, la recherche génétique n'a pas lieu d'être proposée chez les apparentés. Dans le troisième cas, si un variant de signification inconnue est identifié, le laboratoire de biologie moléculaire et de génétique émet un avis documenté sur le variant (analyse de la bibliographie et des bases de données, type de variant et étude de ségrégation). Le variant ne peut être utilisé à titre diagnostique en l'état et des IVCT sont à discuter avec un centre clinique expert [46–48].

Le diagnostic génétique présente des limites. L'intérêt majeur du diagnostic génétique est de pouvoir proposer un dépistage présymptomatique des apparentés à risque *HM* lorsqu'un variant pathogène est identifié chez le proband familial. En cas d'absence de confirmation diagnostique de la génétique, seuls les IVCT pourront infirmer ou confirmer le statut de sensibilité *HM* [46–53].

Les sujets à risque HM

Plusieurs situations vont nécessiter la mise en œuvre des précautions anesthésiques HM avec éviction des agents déclenchants.

Un antécédent personnel de réaction anesthésique anormale étayé par un courrier (hypercapnie inexpliquée, spasme des masséter…) ou un diagnostic prouvé par la présence d'une mutation *HM* ou par des IVCT, un antécédent familial (décès peranesthésiques inexpliqués, diagnostic *HM* confirmé chez un apparenté) pourront alerter le médecin anesthésiste en consultation. La présence d'une mutation *RYR1*, *CACNA1S*, *STAC3* ou un variant de pathogénicité ou de signification *HM* inconnue ou en attente de validation HM sera considérée à risque de sensibilité *HM* jusqu'à preuve du contraire.

Il existe un lien étroit entre les myopathies à cores centraux ou central core disease (CCD) et la sensibilité *HM*. La CCD est une myopathie rare de transmission autosomique ou récessive. Des mutations *RYR1* seraient retrouvées dans plus de 93 % dans une série de patients japonais atteints de CCD. Les patients atteints de CCD sont souvent sensibles *HM* avec des IVCT positifs. [54–59]

D'autres myopathies ont été associées à la sensibilité *HM* : la myopathie à némaline, la Native American Myopathy, les myopathies SERCA, certaines formes de myotonie des canaux sodiques (myotonia fluctuans), la paralysie périodique hypokaliémique [21], la myopathie multiminicore [22] et le syndrome de King Denborough [1,2,60–62].

Deux autres situations peuvent évoquer une sensibilité *HM* : un antécédent d'hyperthermie maligne d'effort et une élévation chronique des CPK inexpliquée ou idiopathique [63–66].

Tant que le statut *HM* reste indéterminé, les patients présentant une myopathie et porteurs d'un variant pathogène de

signification inconnue sur *RYR1*, *CACNA1S* ou *STAC3* doivent recevoir des anesthésiques non déclenchants et doivent être orientés vers les centres spécialisés *HM* pour une évaluation de leur risque et des conseils sur des compléments d'investigation. Un antécédent d'une ou plusieurs anesthésies générales sans évènement anesthésique notable n'exclut pas le risque *HM*. La survenue d'un évènement anesthésique évoquant une crise HM chez un individu expose les membres de sa famille au même risque. En cas de doute, les précautions *HM* de l'anesthésie doivent être appliquées chez eux jusqu'à preuve du contraire.

Prise en charge anesthésique du patient à risque ou prouvé sensible HM

La technique anesthésique peut utiliser tous les anesthésiques locaux avec ou sans vasoconstricteurs, tous les hypnotiques intraveineux, propofol et kétamine, tranquillisants, morphiniques, curares non dépolarisants et le protoxyde d'azote. La prophylaxie par le dantrolène per os ou intraveineuse n'a pas d'indication [67,68]. La préparation du respirateur dépend du modèle de la station d'anesthésie. La purge par un flux de 10 L. min^{-1} de gaz en circuit ouvert varie entre 10 et 50 min selon le type de respirateur. Un filtre à charbon peut être utilisé si la durée de purge de la station d'anesthésie n'est pas signalée par le constructeur. Un dosage de CPK préopératoire et postopératoire précoce peut être informatif. La surveillance en SSPI doit porter sur la couleur des urines et la température corporelle. Le risque *HM* doit être introduit dans la checklist. Une programmation est souhaitable en premier tour pour éviter les vapeurs d'anesthésique volatil dans le bloc opératoire avec éviction des évaporateurs et du curare dépolarisant et vérification de la disponibilité du stock de dantrolène. L'hospitalisation ambulatoire est possible. Il n'a pas été publié de survenue de crise *HM* prouvée en respectant ces règles [2,23,69–81].

En obstétrique, deux situations sont envisagées. Lorsque la patiente enceinte est sensible *HM* ou à risque *HM*, il n'est pas connu de risque obstétrical supplémentaire. Le diagnostic anténatal, hors myopathie, n'est pas recommandé. L'anesthésie locorégionale est hautement recommandée. En cas d'anesthésie générale, les précautions d'anesthésie *HM* doivent être prises. Les curares non dépolarisants peuvent être utilisés. Dans le deuxième cas, si le père de l'enfant à venir est sensible ou à risque *HM*, les agents halogénés sont proscrits chez la mère, mais une réflexion bénéfice/risque pour la succinylcholine en cas d'anesthésie générale en urgence peut être envisagée. Dans tous les cas, l'enfant à venir présente un risque de ½ de sensibilité *HM* et est considéré à risque *HM* jusqu'à preuve du contraire [2].

Lorsqu'un patient est identifié à risque d'*HM*, la prise en charge anesthésique doit être planifiée. Cependant, une orientation vers un centre avec un plateau technique plus adapté est toujours possible si les moyens ne sont pas jugés suffisants (*figure 2*).

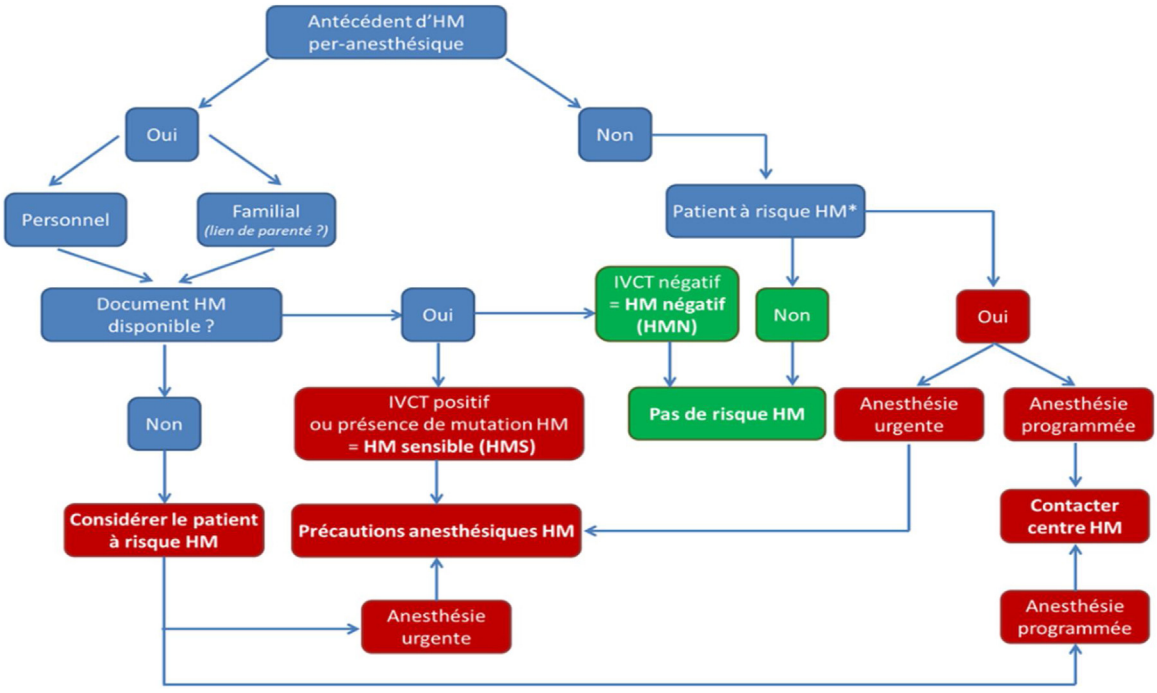


FIGURE 2

Évaluation du risque d'hyperthermie maligne (HM) en consultation d'anesthésie [2]

Conclusion

L'hyperthermie maligne existe toujours et et peut être encore responsable de décès. Il n'existe aucune preuve provenant d'essais interventionnels concernant la prise en charge optimale des patients atteints d'hyperthermie maligne connue ou suspectée. Les recommandations émises par le groupe européen EMHG, le groupe américain MHAUS ou le groupe HM France sont basées sur les preuves disponibles de la littérature et les opinions d'experts HM sous forme de consensus après un processus formel, mais aussi de la collaboration de laboratoires de biologie moléculaire et de recherche, laboratoires pharmaceutiques internationaux. Les recommandations décrivent comment minimiser les risques de déclencher une réaction *HM* chez des patients sensibles *HM*, reconnaître les signes d'alerte d'une crise *HM*, son traitement, le diagnostic et le dépistage des patients sensibles *HM*.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell. Malignant hyperthermia: a review. Orphanet J Rare Dis 2015;10:93. http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0310-1.

[2] Dalmas AF, Roux-Buisson N, Julien-Marsollier F, Bosson C, Bruneau B, Payen JF, et al. EMC Anesthésie réanimation 2019 (36-412-E-10, Tome 2). doi: 10.1016/S0246-0289(19)59004-1.

[3] Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. Anesth Analg 1993;77:297–304. http://dx.doi.org/10.1213/00000539-199308000-00014.

[4] Chamley D, Pollock NA, Stowell KM, Brown RL, Rosenberg H, Pollock N, et al. Malignant hyperthermia: a review. Orphanet J Rare Dis 2015;10:93. http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0310-1.

[5] Ibarra CA, Wu S, Murayama K, Minami N, Ichihara Y, Kikuchi H, et al. Malignant hyperthermia in Japan: mutation screening of the entire ryanodine receptor type 1 gene coding region by direct sequencing. Anesthesiology 2006;104:1146–54. http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200606000-00008.

[6] Krivosic-Horber R, Monnier N, Dalmas AF. 23 Hyperthermie maligne. Traité d'anesthésie et de réanimation. 4, 2014 [Fourcarde Olivier, Geeraerts T, Minville V, S Kamran].

[7] Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. Br J Anaesth 2011;107:48–56.

[8] Hopkins PM. Malignant hyperthermia. Anaesth Intensive Care Med 2014;15:292–4.

[9] Kunst G, Graf BM, Schreiner R, Martin E, Fink RH. Differential effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on Ca2+ release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. Anesthesiology 1999;91:179–86. http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199907000-00026.

[10] Lu Z, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia diagnosis in hospital discharge -records in California, Florida, New York and Wisconsin. J Clin Anesth 2017;39:10–4. http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.03.016.

[11] Lu Z, Rosenberg H, Brady JE, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia diagnosis in New York State Ambulatory Surgery Center Discharge Records 2002 to 2011. Anesth Analg 2016;122:449–53. http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001054.

[12] Hirshey Dirksen SJ, Larach MG, Rosenberg H, Brandom BW, Parness J, Lang RS, et al. Special article: Future directions in malignant hyperthermia research and patient care. Anesth Analg 2011;113:1108–19. http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e318222af2e.

[13] Wedel DJ, Gammel SA, Milde JH, Iaizzo PA. Delayed onset of malignant hyperthermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine. Anesthesiology 1993;78:1138–44. http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199306000-00018.

[14] Ellis FR, Halsall PJ, Christian AS. Clinical presentation of suspected malignant hyperthermia during anaesthesia in 402 probands. Anaesthesia 1990;45:838–41. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1990.tb14566.x.

[15] 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. http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1997.tb04820.x.

[16] Rosenberg H, Fletcher J. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility. Anesth Analg 1986;65:161–4.

[17] Krivosic-Horber R, Sauvage M, Calmes M. Notre expérience à propos de 6 000 anesthésies à l'halothane chez l'enfant. Ann Chir Inf 1973;14:91–6.

[18] Van Der Spek AF, Reynolds PI, Fang WB, Ashton-Miller JA, Stohler CS, Schork MA. Changes in resistance to mouth opening induced by depolarizing and non-depolarizing neuromuscular relaxants. Br J Anaesth 1990;64:21–7. http://dx.doi.org/10.1093/bja/64.1.21.

[19] Larach MG, Brandom B, Allen G, Gronert G, Lehman E. Malignant Hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: a report from the north american malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. Anesth Analg 2014;119:1359–66. http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000421.

[20] Larach M, Klumpner T, Brandom BW, Vaughn MT, Belani KG, Herlich A, et al. On behalf of the multicenter perioperative outcomes group succinylcholine use and dantrolene availability for malignant hyperthermia treatment database analyses and systematic review. Anesthesiology 2019;130:41–54. http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000002950.

[21] Litman RS, Flood CD, Kaplan RF, Kim YL, Tobin JR. Postoperative malignant hyperthermia: an analysis of cases from the North American Malignant Hyperthermia Registry. Anesthesiology 2008;109:825–9. http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31818958e5.

[22] Riazi S, Larach MG, Hu C, Wijeysundera D, Massey C, Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. Anesth Analg 2014;118:381–7. http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182937d8b.

[23] Prise en charge de l'Hyperthermie Maligne. 2019. https://sfar.org/download/rpp-hyperthermie-maligne/.

[24] Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MM, Urwyler A, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant

Hyperthermia Group. Br J Anaesth 2010;105:417–20. http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq243.

[25] Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, Hopkins PM, Johannsen S, Rüffert H, et al. European Malignant Hyperthermia Group. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: european malignant hyperthermia group guidelines. Br J Anaesth 2020;125:133–40. http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2020.04.089 [PMID: 32591088].

[26] Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Updated guide for the management of malignant hyperthermia. Can J Anaesth 2018;65:709–21. http://dx.doi.org/10.1007/s12630-018-1108-0.

[27] Julien-Marsollier F, Roux-Buisson N, Dalmas AF, Bruneau B, Dahmani S. Management of malignant hyperthermia in France. Curr Org 2019;38:535. http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2019.02.008.

[28] Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. Anesthesiology 2007;106:901–6. http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000265148.86566.68.

[29] Philip M. Hopkins Recrudescence of malignant hyperthermia. Anaesthesiology 2007;106:893–4. http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000265144.63696.af.

[30] Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. Anesthesiology 1982;56:254–62. http://dx.doi.org/10.1097/00000542-198204000-00005.

[31] Wang R, Zhong X, Meng X, Koop A, Tian X, Jones PP, et al. Localization of the dantrolene-binding sequence near the FK506-binding protein-binding site in the three-dimensional structure of the ryanodine receptor. J Biol Chem 2011;286:12202–12. http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M110.194316.

[32] Podranski T, Bouillon T, Schumacher PM, Taguchi A, Sessler DI, Kurz A. Compartmental pharmacokinetics of dantrolene in adults: do malignant hyperthermia association dosing guidelines work? Anesth Analg 2005;101:1695–9. http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000184184.40504.F3.

[33] Litman R, Smith V, Larach M, Mayes L, Shukry M, Theroux M, et al. Consensus statement of the malignant hyperthermia association of the united states on unresolved clinical questions concerning the management of patients with malignant hyperthermia. Anesth Analg 2019;128:652–9. http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000004039.

[34] Circulaire DGS/DH/SQ 2 no 99-631 du 18 novembre 1999. http://solidaritessante.gouv.fr/fichiers/bo/1999/99-48/a0483172.htm.

[35] https://www.mhaus.org/about/press-releases/drug-approved-to-treat-rare-disorder-associated-with-anesthesia/.

[36] Strecker G, Adnet P, Forget AP, Krivosic-Horber R. Hyperthermie maligne et état infectieux d'origine appendiculaire. Peut-on les différencier en cours d'intervention? Ann Fr Anesth Reanim 1997;16:234–8.

[37] Schuster F, Johannsen S, Schneiderbanger D, Roewer N. Evaluation of suspected malignant hyperthermia events during anesthesia. BMC Anesthesiol 2013;13:24.

[38] Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. Br J Anaesth 2000;85:129–35.

[39] Adnet P, Krivosic-Horber R, Adamantidis M, Haudecoeur G, Adnet-Bonte CA, Saulnier F, et al. The association between the neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. Acta Anaesthesiol Scand 1989;33:676–80.

[40] Hopkins PM, Ruffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KPE, Ellis FR, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. Br J Anaesth 2015;115:531–9. http://dx.doi.org/10.1093/bja/aev225.

[41] Larach MG. Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. North American Malignant Hyperthermia Group. Anesth Analg 1989;69:511–5.

[42] Timmins MA, Rosenberg H, Larach MG, Sterling C, Kraeva N, Riazi S. Malignant hyperthermia testing in probands without adverse anesthetic reaction. Anesthesiology 2015;123:548–56. http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000000732.

[43] Bendixen D, Skovgaard LT, Ording H. 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. http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1997.tb04727.x.

[44] Allen GC, Larach MG, Kunselman AR. The sensitivity and specificity of the caffeine-halothane contracture test: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry. The North American Malignant Hyperthermia Registry of MHAUS. Anesthesiology 1998;88:579–88. http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199803000-00006.

[45] Urwyler A, Deufel T, McCarthy T. European Malignant Hyperthermia Group. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. Br J Anaesth 2001;86:283–7. http://dx.doi.org/10.1093/bja/86.2.283.

[46] Diagnostic mutations - European Malignant Hyperthermia Group (emhg.org) https://www.emhg.org/diagnostic-mutations.

[47] Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KP, Ellis FR, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. European Malignant Hyperthermia Group. Br J Anaesth 2015;115:531–9. http://dx.doi.org/10.1093/bja/aev225.

[48] Girard T, Litman RS. Molecular genetic testing to diagnose malignant hyperthermia susceptibility. J Clin Anesth 2008;20:161–3. http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2007.12.011.

[49] Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics era: new perspectives on an old concept. Anesthesiology 2018;128:168–80. http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001878.

[50] White R, Schiemann AH, Burling SM, Bjorksten A, Bulger T, Gillies R, et al. Functional analysis of RYR1 variants in patients with confirmed susceptibility to malignant hyperthermia. Br J Anaesth 2022;129:879–88. http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2022.08.029.

[51] Sei Y, Sambuughin N, Muldoon S. Malignant hyperthermia genetic testing in North America Working Group Meeting. Bethesda, Maryland. Anesthesiology 2004;100:464–5. http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200402000-00058.

[52] Biesecker LG, Dirksen RT, Girard T, Hopkins PM, Riazi S, Rosenberg H, et al. Genomic screening for malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 2020;133:1277–82. http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000003547 [PMID: 32898259].

[53] Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, Girard T, Hopkins P. Core myopathies and risk of malignant hyperthermia. Anesth Analg 2009;109:1167–73. http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181b5ae2d.

[54] Krivosic-Horber R, Dépret T, Stojkovic T. Anesthésie et myopathies. EMC–Anesthésie-Réanimation 2006 [36-657-D-10].

[55] Marty I, Fauré J. Excitation-contraction coupling alterations in myopathies. J Neuromuscul Dis 2016;3:443–53.

[56] Dowling JJ, Lillis S, Amburgey K, Zhou H, Al-Sarraj S, Buk SJ, et al. HKing-Denborough syndrome with and without mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. Neuromuscul Disord 2011;21:420–7. http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2011.03.006.

[57] Hunter JM, Ahearn ME, Balak CD, Liang WS, Kurdoglu A, Corneveaux JJ, et al. Novel pathogenic variants and genes for myopathies identified by whole exome sequencing. Mol Genet Genomic Med 2015;3:283–301. http://dx.doi.org/10.1002/mgg3.142.

[58] Brislin RP, Theroux MC. Core myopathies and malignant hyperthermia susceptibility: a review. Paediatr Anaesth 2013;23:834–41. http://dx.doi.org/10.1111/pan.12175.

[59] Bamaga AK, Riazi S, Amburgey K, Ong S, Halliday W, Diamandis P, et al.

Neuromuscular conditions associated with malignant hyperthermia in paediatric patients: a 25-year retrospective study. Neuromuscul Disord 2016;26:201–6. http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2016.02.007.

[60] Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Elbaz A, Heine R, Gregg RG, Hogan K, et al. A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. Hum Mol Genet 1994;3:1415–9. http://dx.doi.org/10.1093/hmg/3.8.1415.

[61] Schartner V, Romero NB, Donkervoort S, Treves S, Munot P, Pierson TM, et al. Dihydropyridine receptor (DHPR CACNA1S) congenital myopathy. Acta Neuropathol 2017;133:517–33. http://dx.doi.org/10.1007/s00401-016-1656-8 [Epub 2016 Dec 23].

[62] Poussel M, Guerci P, Kaminsky P, Heymonet M, Roux-Buisson N, Faure J, et al. Exertional heat stroke and susceptibility to malignant hyperthermia in an athlete: evidence for a link? J Athl Train 2015;50:1212–4.

[63] Sagui E, Montigon C, Abriat A, Jouvion A, Duron-Martinaud S, Canini F, et al. Is there a link between exertional heat stroke and susceptibility to malignant hyperthermia? PLoS One 2015;10:e0135496. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0135496.

[64] Roux-Buisson N, Monnier N, Sagui E, Abriat A, Brosset C, Bendahan D, et al. Identification of variants of the ryanodine receptor type 1 in patients with exertional heat stroke and positive response to the malignant hyperthermia in vitro contracture test. Br J Anaesth 2016;116:566–8. http://dx.doi.org/10.1093/bja/aew047.

[65] Carsana A. Exercise-induced rhabdomyolysis and stress-induced malignant hyperthermia events, association with malignant hyperthermia susceptibility, and RYR1 gene sequence variations. Sci World J 2013;531465. http://dx.doi.org/10.1155/2013/531465.

[66] Krivosic-Horber R, Reyford H, Becq MC, Adnet P. Effect of propofol on the malignant hyperthermia susceptible pig model. Br J Anaesth 1989;62:691–3. http://dx.doi.org/10.1093/bja/62.6.691.

[67] Baur CP, Klingler W, Jurkat-Rott K, Froeba G, Schoch E, Marx T, et al. Xenon does not induce contracture in human malignant hyperthermia muscle. Br J Anaesth 2000;85:712–6. http://dx.doi.org/10.1093/bja/85.5.712.

[68] Rüffert H, Bastian B, Bendixen D, Girard T, Heiderich S, Hellblom A, et al. Guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. Br J Anaesth 2021;126:120–30. http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.029.

[69] Bilmen JG, Gillies RL. Clarifying the role of activated charcoal filters in preparing an anaesthetic workstation for malignant hyperthermia–susceptible patients. Anaesth Intensive Care 2014;42:51–8. http://dx.doi.org/10.1177/0310057X1404200110.

[70] Birgenheier N, Stoker R, Westonskow D, Orr J. Activated charcoal effectively removes inhaled anesthetics from modern anesthesia machines. Anesth Analg 2011;112:1363–70. http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e318213fad7. Epub 2011 May 5.

[71] Cottron N, Larcher C, Sommet A, Fesseau R, Alacoque X, Minville V, et al. The sevoflurane washout profile of seven recent anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible adults and infants: a bench test study. Anesth Analg 2014;119:67–75. http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000208.

[72] EMHG Recommendations: Preparation of Anaesthetic Workstations for MH suspected or susceptible patients February 27, 2018

[73] Bilmen JG, Hopkins PM. The use of charcoal filters in malignant hyperthermia: have they found their place? Anaesthesia 2019;74:13–6. http://dx.doi.org/10.1111/anae.14407.

[74] Kim TW, Nemergut ME. Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible patients: a review of past and present practice. Anesthesiology 2011;114:205–21. http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ee2cb7.

[75] Prinzhausen H, Crawford MW, O'Rourke J, Petroz GC. Preparation of the Drager Primus anesthetic machine for malignant hyperthermiasusceptible patients. Can J Anaesth 2006;53:885–90. http://dx.doi.org/10.1007/BF03022831.

[76] Crawford MW, Prinzhausen H, Petroz GC. Accelerating the washout of inhalational anesthetics from the Drager Primus anesthetic workstation: effect of exchangeable internal components. Anesthesiology 2007;106:289–94. http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200702000-00017.

[77] Shanahan H, O'Donoghue R, O'Kelly P, Synnott A, O'Rourke J. Preparation of the Drager Fabius CE and Drager Zeus anaesthetic machines for patients susceptible to malignant hyperthermia. Eur J Anaesthesiol 2012;29:229–34. http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e328351b521.

[78] Kim TW, Tham RQ. Washout times of desflurane, sevoflurane and isoflurane from the GE healthcare Aisys® and Avance® Carestation® and Aestiva® anesthesia system. Paediatr Anaesth 2013;23:1124–30. http://dx.doi.org/10.1111/pan.12234.

[79] Birgenheier N, Stoker R, Westenskow D, Orr J. Activated charcoal effectively removes inhaled anesthetics from modern anesthesia machines. Anesth Analg 2011;112:1363–70. http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e318213fad7.

[80] Martin JW, Welliver MD. Activated charcoal adsorption of volatile anesthetic agents for anesthesia machine preparation of malignant hyperthermia susceptible patients. AANA J 2013;81:169–71.

[81] Recommendations guidelines for MH diagnosis Malignant hyperthermia during pregnancy May 20, 2019. https://www.emhg.org/recommendations-1/mh-during-pregnancy.

Pour en savoir plus

European Malignant Hyperthermia Group (EMHG). https://www.emhg.org/.

Malignant Hyperthermia Association of the United States. https://www.mhaus.

Genetics Home Reference. https://ghr.nlm.nih.gov/condition/malignanthyperthermia.

Le Groupe HM FRANCE est une Association Loi 1901 à but non lucratif qui regroupe des personnes volontaires qui partagent le même intérêt pour l'hyperthermie maligne. Membres actifs du bureau: R KRIVOSIC-HORBER, B BRUNEAU, AF DALMAS-LAURENT, J FAURE, N ROUX-BUISSON, I MARTY. Email : unite.hyperthermiemaligne@chu-lille.fr.