



Available online at

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



CLINICAL REPORT

[bilingual text]



Malignant hyperthermia as not expected

**Perrine Deschamps^a, Gaspar Gomes Martins ^a,
Florian Beck^{a,c}, Gabriel Thierry^{a,b,*}**

[bilingual text]
[bilingual text]

^a Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Liege University Hospital, Liège, Belgium

^b Inflammation and Enhanced Rehabilitation Laboratory (Regional Anesthesia and Analgesia), GIGA-I3 Thematic Unit, GIGA-Research, Liege University Hospital, Liège, Belgium

^c Anesthesia and Perioperative Neuroscience Laboratory, GIGA-Consciousness Thematic Unit, GIGA-Research, Liege University Hospital, avenue de l'Hôpital, 1, 4000 Liège, Belgium

Available online August 8, 2024

[bilingual text] [bilingual text] [bilingual text] [bilingual text] [bilingual text] [bilingual text]

© 2024 Elsevier Masson SAS. [bilingual text]

* Corresponding author.

E-mail: Gabriel.thierry@chuliege.be (G. Thierry).

<https://doi.org/10.1016/j.pratan.2024.07.005>

1279-7960/© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

KEYWORDS

Malignant
hyperthermia;
Dantrolene; Ryanodine
receptors

Summary Malignant hyperthermia (MH) is a rare disease diagnosed in genetically predisposed patients, that expresses as a crisis when patients are exposed to pharmacological agents used in anesthesia and intensive care (halogenated agents and/or depolarizing curare). The symptomatology is explosive but tends to be delayed with the more frequent use of sevoflurane and the rarer use of suxamethonium. A patient undergoing esophagectomy who developed a malignant hyperthermia crisis illustrates this point. This crisis began at the end of the surgical procedure, eight hours after the start of exposure to sevoflurane. Dantrolene administration was life-saving, enabling hemodynamic stabilization and rapid correction of metabolic disorders. A genetic work-up was performed and revealed a heterozygous mutation in the *RYR1* gene. The rarity of this pathology, the use of halogenated agents such as sevoflurane and desflurane, and the large number of mutations potentially responsible for malignant hyperthermia, sometimes make diagnosis difficult.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introduction

MH is a rare pharmacogenetic disease with a volatile clinical presentation and a mortality rate close to 90% in the absence of diagnosis and treatment [1].

MH crises begin following exposure to predisposing pharmacological agents (halogenated agents and/or depolarizing neuromuscular blocking agents) and consist of the appearance of tachycardia, hypercapnia, muscle rigidity, elevated body temperature above 40°C, cardiac rhythm disturbances related to hyperkalemia, and red coloring of the urine (myoglobinuria) characteristic of rhabdomyolysis. Diagnosis and rapid administration of dantrolene can lower mortality below the 5% threshold. An MH crisis occurs in individuals who most often have a genetic mutation in the ryanodine calcium receptors or, more rarely, a mutation in the dihydropyridine receptors on the myocyte sarcoplasmic reticulum. These mutations (of which more than 40 are currently described) are responsible for an excessive opening of calcium channels when the latter are exposed to triggering agents. The habitual use of sevoflurane and desflurane in modern anesthesia often delays the clinical presentation compared to the halothane and isoflurane used previously [2–4]. Today, patients with MH have already been exposed on an average of 3 occasions to triggering agents without clinical manifestation [4].

Current features of the malignant hyperthermia crisis presentation are illustrated by the following clinical case.

This is a 56-year-old patient with ASA score 3 scheduled for Lewis-Santy esophagectomy as treatment for low-grade, infiltrating tubular adenocarcinoma of the cardia. His comorbidities included moderate-severe post-smoking chronic obstructive pulmonary disease (COPD), severe sleep apnea syndrome without CPAP, moderate obesity (BMI 34.88 kg/m²) and medically treated moderate triple vessel coronary artery disease. He had no active allergy or addiction. This patient had received general anesthesia 6 times, the last of which was at our institution 3 months earlier for the placement of a jejunostomy and a portacath. Sevoflurane exposure during this anesthesia lasted for 2 hours with no particular problems. The patient's immediate postoperative core temperature was 36.7°C.

On the day of surgery, anesthesia was started with an analgesic chest epidural. Induction was followed by difficult intubation (Cormack score 3) with a left dual lumen catheter. Monitoring of blood pressure and blood gas was possible with the placement of a radial arterial catheter. A bladder and temperature catheter was also inserted. Sevoflurane was introduced into the anesthesia circuit after induction. After incision, the hemodynamic and respiratory parameters were stable (Fig. 1).

After insufflation of the pneumoperitoneum, the patient's temperature was 37°C, so his warming system (warming pad) was stopped. During laparoscopy, the insufflation pressures increased and the fraction of oxygen inspiration (FiO₂) had to be maintained between 60 and 80%, even before pulmonary exclusion. This difficulty was then preferentially attributed to the patient's obesity, his COPD and the restrictive pulmonary syndrome caused by the laparoscopy (Fig. 2).

An intraoperative bronchial fibroscopy confirmed the correct position of the dual lumen catheter at this time and found many bronchial secretions. Bronchial aspiration was therefore performed between the 2 surgical phases and appeared to be effective. At that time, the patient's body temperature was 37.2°C.

The chest time by right thoracoscopy was performed in ventral decubitus after exclusion of the right lung. The FiO₂ was increased to 100% to achieve oxygen saturation ranging between 80 and 92%. Continuous flow oxygenation under positive pressure (5 cmH₂O) was applied to the right lung (Fig. 3). At the end of the thoracoscopy, the patient's body temperature was 37.6°C.

Although the anesthetic management was relatively complex on the respiratory level, the patient remained hemo-

HR (/min)	BP (mmHg)	SpO2 (%)	Temperature (°C)	EtCO2 (mmHg)	Entropy	Fi Sevo (%)
89	117/73 (93)	96%	36.9°	41	45	1.9%

Figure 1. HR: heart rate; BP: blood pressure; C: Celsius; EtCO₂: End-tidal CO₂; CO₂: carbon dioxide; Fi Sevo: inspired fraction of sevoflurane. Patient parameters at the time of surgical incision. All the hemodynamic, ventilation, and anesthesia parameters of the patient at the start of surgery.

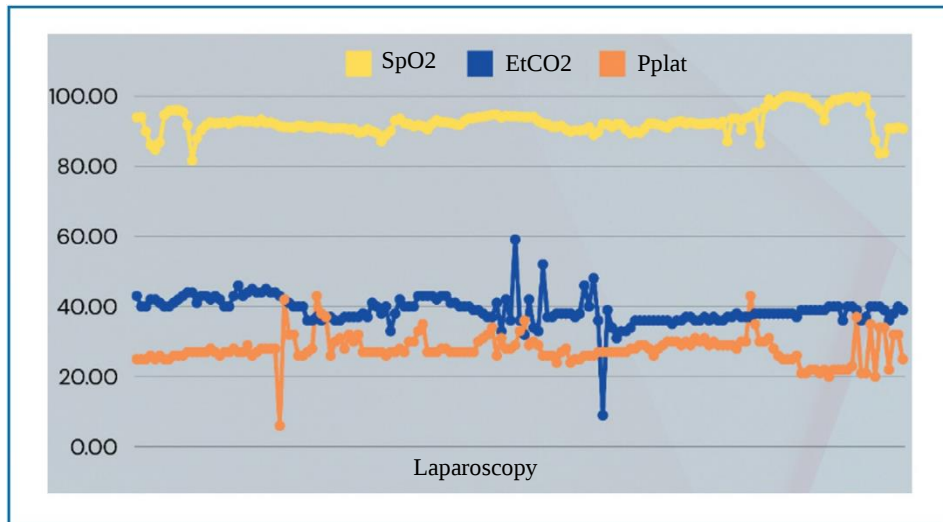


Figure 2. Evolution of parameters over the operative laparoscopic time. Evolution of oxygen saturation by plethysmography, expired CO₂ and plateau pressure values during the first surgical phase: laparoscopy.

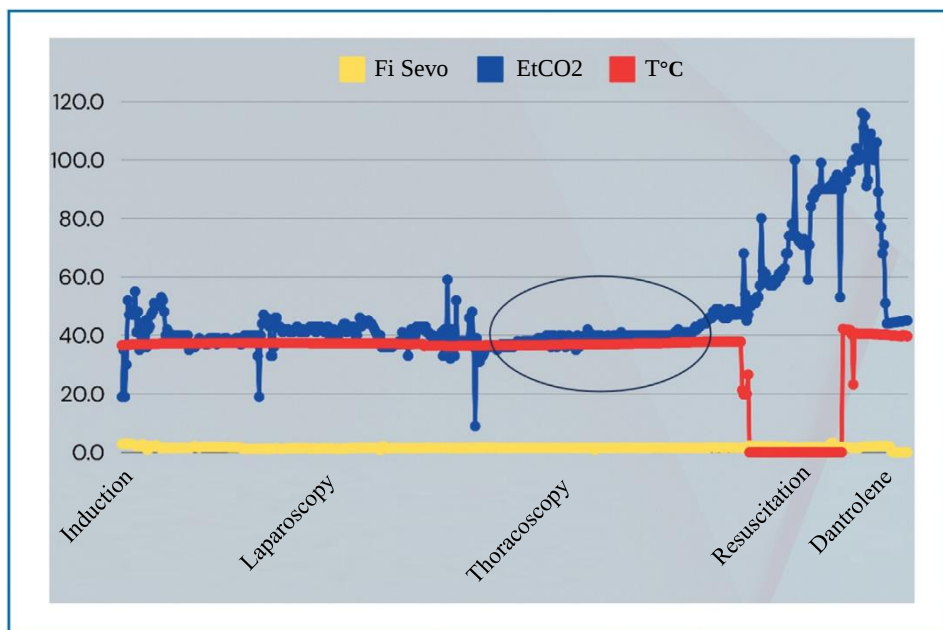


Figure 3. Evolution of parameters throughout the surgery. Evolution of inspired fraction of Sevoflurane, expired CO₂, and temperature values over the course of the different surgical phases. The surgical phase by thoracoscopy is circled in black.

Table 1 Evolution of arterial blood gases during malignant hyperthermia.

	H0 (30 min before return in DD)	H + 1	H + 1 hr.	H + 2 hrs.	H + 2 hrs.	H + 2 hrs.	H + 4
pH	7.29	7.18	7.03	7.04	7.02	7.18	7.31
CO ₂ (mmHg)	47	60	88	94	70	46	47
K ⁺ (mmol/L)	4.7	5.6	6.1	6.9	6.2	6.5	5.9
Lactates (mg/L)	270	550	600	1100	1380	910	600

Arterial pH, CO₂ blood pressure, serum potassium, and arterial lactatemia values from the onset of the malignant hyperthermia crisis until its resolution. The maximum blood pressure values reached for CO₂ blood pressure and arterial lactatemia are highlighted in bold.

dynamically stable throughout the procedure and did not require vasopressor support.

At the end of the procedure, a nasogastric tube was placed in the ventral decubitus position under surgical supervision. The right lung was reventilated and the trocar holes were sutured. The temperature probe in the rectal position was removed, the patient's body temperature was then 37.8°C. When the patient was repositioned in the supine position, he presented awakening movements and tachycardia at around 120 bpm, which led to the suspicion of early awakening before decurarization. Therefore, sevoflurane anesthesia was temporarily deepened pending a Sugammadex injection. The highest inspired fraction of sevoflurane reached 3.4%. Exhaled carbon dioxide (CO₂) (EtCO₂) then increased rapidly to near 60 mmHg. The ventilation was therefore increased and the decurarization was ultimately postponed.

However, after about twenty minutes and despite hyperventilation, the EtCO₂ increased again and rapidly reached critical values close to 80 mmHg. An arterial blood gas analysis was performed and detected respiratory acidosis, mild hyperkalemia, and hyperlactatemia (Table 1).

Pulmonary ventilation remained uncomplicated with relatively low insufflation pressures but required a gradual increase in FiO₂ to maintain stable and adequate oxygenation.

In view of the acidosis and hypercapnia, it was decided to keep the patient under anesthesia and replace the dual lumen catheter by a standard size 8 catheter. Nevertheless, the hypercapnia continued to worsen. Since the right chest drain did not appear patent, and given the suspicion of an undrained capnothorax, the surgeons first placed a right apical thoracic drain and then another on the left, without improving the situation. New blood gas tests were performed showing an increase in acidosis, CO₂ (PaCO₂) blood pressure, serum potassium and lactatemia, all very quickly (Table 1). Calcium and insulin-glucose infusions were administered to counteract hyperkalemia, but did not prevent the occurrence of cardiac rhythm disturbances and left bundle branch block. The ET-CO₂ was then at 110 mmHg.

The eventually replaced thermometer indicated 42.5°C. Therefore, the diagnosis of malignant hyperthermia was made at this time and the delivery of supplies of dantrolene requested. In the meantime, the patient remained uncovered and active cooling with ice packs was applied.

The sevoflurane tank had been closed with a switch with propofol and the circuit had been changed due to patient ventilation on a transport respirator. Noradrenaline support was initiated.

The patient then presented with severe bradycardia associated with increased hypotension causing a brief asystole. A brief cardiac massage was performed and adrenaline administered (in total 800 mcg by 200 mcg bolus). A heartbeat was recovered with complete atrioventricular block and escape rhythm. Intravenous salbutamol and another insulin-glucose infusion were administered to reduce serum potassium. Dantrolene at a dose of 2.5 mg/kg was eventually administered with a rapid decrease in capnia, correction of the mixed acidosis and a marked improvement in hemodynamic status (Fig. 4).

The patient was transferred to intensive care on dantrolene 1 mg/kg/h by continuous IV for a duration of 1 hr. and then 1 mg/kg/4 h for 24 hrs. Sedation continued for 48 hrs. to prevent any recurrence later on following the dantrolene discontinuation. Thrombophlebitis onset in the left upper limb, where the loading dose of dantrolene was injected in the absence of a central venous catheter.

The patient and his family were informed about the risk of MH among the ancestors and descendants and the need for a genetic inventory for the whole family. Three months after the MH crisis, the genetic investigation revealed that the patient had a heterozygous *RYR1* variant on chromosome 19.

Discussion

The MH crisis develops in a genetically predisposed patient when exposed to depolarizing neuromuscular blocking agents such as suxamethonium and/or halogenated agents. It occurs most often in individuals with either a genetic mutation in the ryanodine calcium receptors (*RYR1* gene) located in the myocyte sarcoplasmic reticulum or, more rarely, a mutation in the dihydropyridine receptors (*CACNA1S* gene) with an autosomal dominant mode of transmission. The skeletal muscle ryanodine receptor gene (*RYR1*, in effect encodes the primary calcium channel of the sarcoplasmic reticulum in the skeletal muscle (*RYR1*). The mutation is likely to induce impaired excitability and/or changes in calcium homeostasis of muscle cells due to

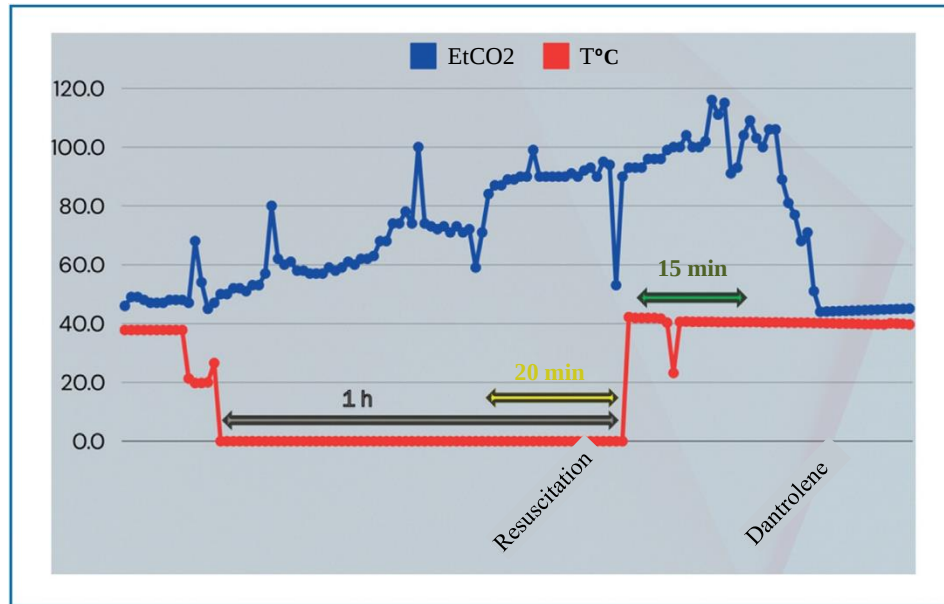


Figure 4. Evolution in parameters during resuscitation. Evolution of expired CO₂ and temperature values throughout resuscitation from crisis onset to its resolution. The time in gray represents the time from between the appearance of the first signs to the thermometer being put back in place. The time in yellow represents the time between the appearance of rhythm disorders (heart massage) and the thermometer being put back in place. The time in green represents the time between the thermometer being put back in place and the start of IV administration of dantrolene.

to changes in the conformation of the receptor RyR protein. Exposure to precipitating agents triggers a massive release of calcium in the cytoplasm of muscle cells that causes hypermetabolism responsible for the symptomatology (Fig. 5) [4, 5].

The MH that was initially described during exposure to suxamethonium, and to halothane (a halogenated agent used previously) was usually characterized by symptoms occurring within minutes of exposure. With sevoflurane and desflurane, the most widely used halogenated agents at present, the clinical presentation is often delayed and the symptomatology rarely develops during the first exposure. Indeed, predisposed patients had on average 3 prior exposures to triggering agents before developing the typical clinical picture [6].

Some risk factors for MH have been identified, including:

- history of muscle or neuromuscular problem;

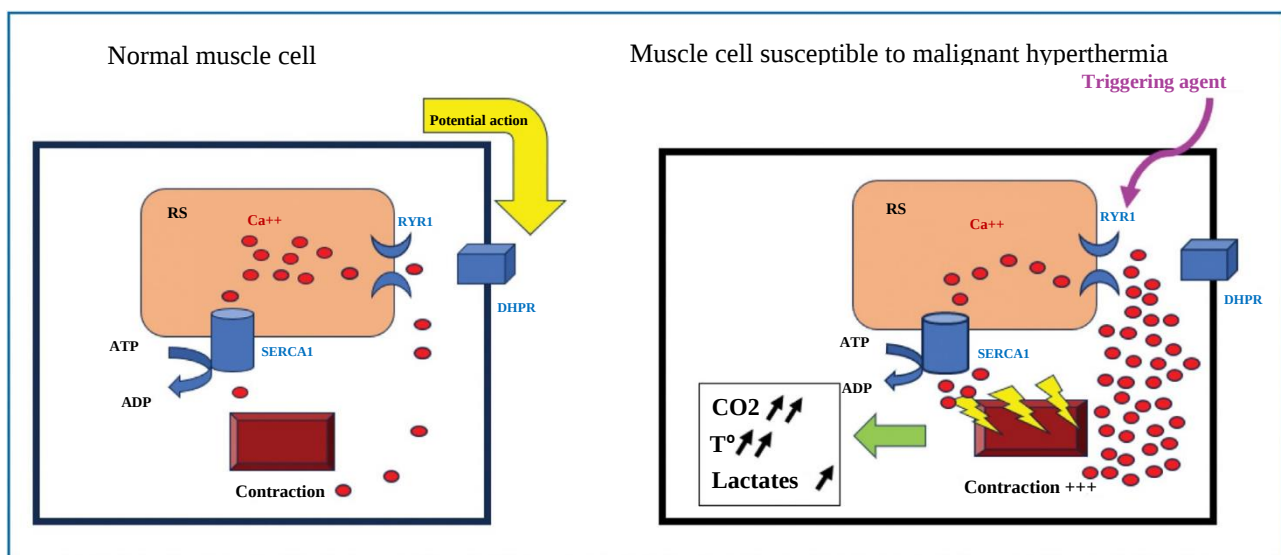


Figure 5. Pathophysiology of malignant hyperthermia. RYR1: ryanodine type 1 receptor; DHPR: dihydropyridine receptors; SERCA1: ATPase calcium pump; SR: sarcoplasmic reticulum. Ca⁺⁺: calcium ion; ATP: adenosine triphosphate; ADP: adenosine diphosphate.

- a history of rhabdomyolysis with no etiology found;
- an unexplained chronic elevation of creatine kinase (CPK);
- exertional hyperthermia or heatstroke;
- elevated CPK and myalgia associated with statin use;
- *Central core disease* (CCD) myopathy which is also a hereditary neuromuscular disease due to mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor gene (*RYR1*) and multicore (*Multi-minicore disease* [MmD]) myopathy that is a mutation in the selenoprotein N (*SEPN1*) gene.

Muscular dystrophies (Duchenne, Boulogne and Becker diseases, etc.) do not have a genetic similarity to malignant hyperthermia. However, they are marked by chronic rhabdomyolysis, and are associated with a risk of cardiac arrest by hyperkalemia when exposed to a halogen and/or to succinylcholine. In contrast, myotonia and neuroleptic malignant syndrome are not risk factors for malignant hyperthermia.

Malignant hyperthermia is extremely rare. Its incidence is between 1/10,000 and 1/150,000 anesthetics using halogens or succinylcholine [7]. A rigorous interview in pre-anesthesia consultation could help identify at-risk patients (in particular family history = “has there been a problem with anesthesia in your family?”) but can hardly be applied systematically.

Clinical manifestations are usually volatile after a variable lag time following exposure to agents that trigger the crisis. An MH crisis may first manifest itself by a spasm of the masseter muscles (especially with suxamethonium) and then by tachycardia, an increase in EtCO₂, global muscle rigidity, a rapid increase in core temperature (unusual under general anesthesia) that can reach above 41°C, myoglobinuria (but this is a late sign, unless a previous urinary catheterization has been performed), a cardiac arrhythmia related to sudden hyperkalemia and which may lead to cardiac arrest due to tachycardia then ventricular fibrillation. Biologically, a mixed acidosis with hypercapnia and hyperlactatemia appeared, associated with hyperkalemia and a substantial increase in serum CPK and myoglobin.

However, as in the case described in this article, the described manifestations may appear more progressively and lead to confusion, further delaying the diagnosis. We can thus cite a progressive thermal rise, which is compatible with warming, but which persists when stopped. Muscle rigidity can also be interpreted as incomplete curarization, at least initially, and difficulty with ventilation (related to chest rigidity and the increased VCO₂ which can lead to multiple interpretations before considering diagnosis of MH). Although MH is of extreme rarity, given the severity of the clinical picture and the lethal risk, the diagnosis must be on everyone’s mind. Also of interest are simulation sessions to prepare professionals for the possibility of a very rare situation.

Management of an MH crisis follows a standardized procedure. As with any serious event, it is essential to seek immediate aid and assistance from other healthcare professionals involved in anesthesia and to delegate the tasks at the patient’s bedside. Resuscitation should be conducted using cognitive aids.

If the diagnosis is made, the procedure must be stopped immediately. The actual management of malignant hyperthermia is focused on several points [4, 7, 8]:

- stopping exposure to triggering agents: not just closing the halogen tank but changing the ventilation circuit;
- 100% high-flow oxygenation and hyperventilation; switch by total intravenous anesthesia;
- the preparation of dantrolene is the responsibility of one of the caregivers involved in resuscitation;

- management of hyperthermia by active cooling until a temperature $\leq 38^\circ\text{C}$ is reached;
- management of hyperkalemia by intravenous injection of calcium, insulin-glucose and/or salbutamol infusion;
- cardiopulmonary resuscitation in case of circulatory arrest.

In 1982, the availability of dantrolene as an IV injection transformed the management of patients with MH and significantly improved their life-threatening prognosis. Dantrolene acts directly in skeletal muscle cells by inhibiting calcium release from the sarcoplasmic reticulum. The presence of dantrolene is mandatory in all sites where anesthesia is administered (DGOS [Direction Générale de l’Offre de Soins (Healthcare Provision General Executive)] circular of November 18, 1999). The immediately available reserve is 18 vials of dantrolene per site, with the possibility of providing 36 vials quickly. The recommended loading dose is 2.5 mg/kg. Each ampoule of dantrolene (20 mg/ampoule) should be diluted in 60 mL of distilled water. The alkaline nature (pH 9.5) of dantrolene is a potential cause of thrombophlebitis and tissue necrosis when injected into a peripheral venous line. The route of administration should therefore be secured by placing a central venous access, but this procedure should not delay the administration immediately. Furthermore, some dose-dependent hepatotoxicity is described. Finally, it should be noted that the dantrolene solution contains mannitol (3 g/vial). It is therefore useful to compensate for diuresis induced by it [8].

After managing the acute crisis, it is recommended to keep the patient sedated for at least 24 hrs. and, according to the authors, to continue continuous intravenous treatment with dantrolene at 1 mg/kg/h for 1 hr. then 1 mg/kg/4 hrs. for 12 to 24 hrs. Depending on the course of symptoms or the possible reappearance of an MH crisis, continuous IV injection and sedation may be prolonged.

Explanations should be given to the patient and related persons and a diagnostic interview should be conducted secondarily with the patient and their related persons.

The diagnostic work-up consists of 2 tests:

- in vitro contraction test with halothane and caffeine: this is the reference test, with a sensitivity close to 99%. It requires a fresh muscle biopsy. The muscle fragments of the patient with MH present a contracture on 2 exposures. The healthy subject has no contracture on exposure to halothane but only to caffeine, and is dose-dependent;
- molecular genetic testing after written consent of the patient. The most commonly affected genes are the *RYR1* and *CACNA1S* genes, which can undergo a variable number of mutations [1, 3, 8]. However, given the heterogeneity of the mutations that may cause MH, the test may be falsely negative, with only the most common mutations being investigated. Therefore, a negative genetic test does not rule out the diagnosis. Hence, precautions should be taken for any future anesthesia, any exposure to depolarizing halogenated agents and neuromuscular blocking agents should be excluded, and the patient ventilated on a halogen-free machine or after the anesthesia circuit has been completely purged. Temperature should be monitored continuously regardless of procedure and the capnia. Locoregional anesthesia techniques should be considered whenever possible. Prophylaxis with dantrolene no longer has a part to play [7].

As a reminder, the clinical case presented draws attention to the following points:

- the MH crisis follows exposure to sevoflurane after a delay;
- the patient had been previously exposed several times;
- the progressive temperature and ETCO₂ rise delayed diagnosis;
- the MH crisis occurred in a context (thoracoscopy and unipulmonary ventilation) that made resuscitation more difficult [9].

Clinical Implications

Following the COVID-19 epidemic, halogenated agents have had an increased use outside of the operating block, particularly in intensive care units [10] for the purpose of multimodal sedation or to treat severe bronchoconstriction. This use of halogenated agents could lead non-anesthesiologists to face an MH crisis. It is currently mandatory that any institution using MH triggering agents have a supply of dantrolene and that the departments likely to use it can quickly access this supply.

In addition, it is worth drawing attention to the possibility of delayed onset of MH crisis [11] which is increasingly common with the use of sevoflurane and desflurane, and may occur several hours after exposure to these agents.

The purpose of this article is to attract the attention of any anesthesiologist but also of any intensive or emergency physician on this rare but potentially fatal condition if dantrolene is not used.

Financing

Florian BECK has received fees for consulting from Viartis and Fresenius Kabi. The other authors declare that they have no conflicts of interest.

Declaration of conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- [1] Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10(1):1–19.
- [2] Barbier M, Lafaye AL, Guerin R, Viguier-Hourcagnou L, Payen JF, Bazin JE. Crise d'hyperthermie maligne de l'anesthésie après cinq heures d'anesthésie avec le sévoflurane et plusieurs anesthésies antérieures avec halogénés. [Malignant hyperthermia anesthesia reaction after five hours of anesthesia with sevoflurane and several previous anesthetics with halogens]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28(11):983–7.
- [3] Heytens L. L'hyperthermie maligne de l'anesthésie n'est qu'une des expressions des myopathies liées au gène *RYR1*. [Malignant hyperthermia anesthesia reaction is only one expression of *RYR1*-related myopathies.] *The Practitioner in intensive care anesthesia - Vol. 20. In: N° 3. Elsevier Masson SAS; 2016. p. 131–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pratan.2016.04.002>.*
- [4] Simon M, Amacher A, Dr., Vestner MM, Pd., Bandschapp O, et al. Hyperthermie maligne [Malignant hyperthermia] [Internet]. Available from: <http://emh.ch/en/services/permissions.html>.
- [5] Nivoche Y, Bruneau B, Dahmani S. Quoi de neuf en hyperthermie maligne en 2012 ? [What's new in malignant hyperthermia in 2012?] *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32(1):43–7.
- [6] Wappler F, Fiege M, Steinfath M, Agarwal K, Scholz J, Singh S, et al. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis [Internet]. *Anesthesiology* 2001;94(1):95–100, <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200101000-0001>.
- [7] Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M, et al. Malignant hyperthermia 2020: guideline from the Association of Anesthetists. *Anesthesia* 2021;76(5):655–64.
- [8] Yves Nivoche P. Recommandations d'Experts pour le Risque d'hyperthermie maligne en anesthésie réanimation SFAR-CRC [Expert Recommendations for the Risk of Malignant Hyperthermia in Anesthesia and Resuscitation SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [French Society of Anesthesia and Resuscitation])-CRC (Comité des Référentiels Cliniques [Clinical Benchmarks Committee])] September 12, 2013 Working group Prof. Renée KRIVOSIC-HORBER, MH and Anesthesia-Resuscitation Center CHRU (Centre Hospitalier Universitaire [University Hospital Center]) Lille [Internet]. Available from: www.emhg.org/genetics/.
- [9] Moshinsky JA, Tutungi E. Malignant hyperthermia during sleeve lobectomy for resection of a proximal endobronchial tumor. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33(11):3095–100.
- [10] Schuster F, Moegele S, Johannsen S, et al. Malignant hyperthermia in the intensive care setting. *Critical Care* 2014;18:411 <https://doi.org/10.1186/cc13744>.
- [11] Min JY, Hong SH, Kim SJ, Chung MY. Delayed-onset and malignant hyperthermia in the postanesthetic care unit: a case report. *J Int Med Res* 2021;49(9), <http://dx.doi.org/10.1177/03000605211044201>, 3000605211044201.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


CAS CLINIQUE

L'hyperthermie maligne comme on ne l'attend pas


Malignant hyperthermia as not expected

Perrine Deschamps^a, Gaspar Gomes Martins^a,
 Florian Beck^{a,c}, Gabriel Thierry^{a,b,*}

^a Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Liege University Hospital, Liège, Belgique

^b Inflammation and Enhanced Rehabilitation Laboratory (Regional Anesthesia and Analgesia), GIGA-I3 Thematic Unit, GIGA-Research, Liege University Hospital, Liège, Belgique

^c Anesthesia and Perioperative Neuroscience Laboratory, GIGA-Consciousness Thematic Unit, GIGA-Research, Liege University Hospital, avenue de l'Hôpital, 1, 4000 Liège, Belgique

Disponible sur Internet le 8 août 2024

MOTS CLÉS

Hyperthermie maligne ;
 Dantrolène ;
 Récepteurs à la ryanodine

Résumé L'hyperthermie maligne (HM) est une maladie rare touchant des patients génétiquement prédisposés et qui s'exprime dramatiquement sous la forme d'une crise lors de l'exposition à des agents pharmacologiques utilisés en anesthésie-réanimation (A-R) (agents halogénés et/ou curare dépolarisant). La symptomatologie est explosive, mais tend à être retardée avec l'utilisation plus fréquente du sévoflurane et plus rare du suxaméthonium. Cet aspect est illustré par le cas d'un patient ayant une œsophagectomie qui a développé une crise d'hyperthermie maligne en fin d'intervention, 8 heures après le début de l'exposition au sévoflurane. L'administration du dantrolène a permis une stabilisation hémodynamique et une correction rapide des troubles métaboliques. Un bilan génétique a permis la mise en évidence d'une mutation hétérozygote du gène *RYR1*. La rareté de la pathologie, l'utilisation d'agents halogénés comme le sévoflurane et le desflurane et le nombre important de mutations potentiellement responsables d'hyperthermie maligne rendent parfois le diagnostic difficile. © 2024 Elsevier Masson SAS. All rights are reserved, including those for text et data mining, AI training, et similar technologies.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Gabriel.thierry@chuliege.be (G. Thierry).

KEYWORDS

Malignant
hyperthermia;
Dantrolene;
Ryanodine receptors

Summary Malignant hyperthermia (MH) is a rare disease diagnosed in genetically predisposed patients, that expresses as a crisis when patients are exposed to pharmacological agents used in anesthesia and intensive care (halogenated agents and/or depolarizing curare). The symptomatology is explosive but tends to be delayed with the more frequent use of sevoflurane and the rarer use of suxamethonium. A patient undergoing esophagectomy who developed a malignant hyperthermia crisis illustrates this point. This crisis began at the end of the surgical procedure, eight hours after the start of exposure to sevoflurane. Dantrolene administration was life-saving, enabling hemodynamic stabilization and rapid correction of metabolic disorders. A genetic work-up was performed and revealed a heterozygous mutation in the *RYR1* gene. The rarity of this pathology, the use of halogenated agents such as sevoflurane and desflurane, and the large number of mutations potentially responsible for malignant hyperthermia, sometimes make diagnosis difficult.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introduction

L'HM est une maladie pharmacogénétique rare dont la présentation clinique est explosive et dont le taux de mortalité est proche de 90 % en l'absence de diagnostic et de traitement [1].

Les crises d'HM débutent à la suite de l'exposition à des agents pharmacologiques prédisposants (agents halogénés et/ou curare dépolarisant) et consistent en l'apparition d'une tachycardie, d'une hypercapnie, d'une rigidité musculaire, d'une élévation de la température corporelle au-delà de 40°C, de troubles du rythme cardiaque liés à l'hyperkaliémie et d'une coloration rouge des urines (myoglobinurie) caractéristique de la rhabdomyolyse. Le diagnostic et l'administration rapide de dantrolène permettent d'abaisser la mortalité sous le seuil des 5 %. Une crise d'HM survient chez des individus présentant le plus souvent une mutation génétique des récepteurs calciques à la ryanodine ou plus rarement une mutation des récepteurs des dihydropyridines présents sur le réticulum sarcoplasmique des myocytes. Ces mutations (dont plus de 40 sont actuellement décrites) sont responsables d'une ouverture excessive des canaux calciques lorsqu'ils sont exposés aux agents déclencheurs. L'utilisation habituelle du sévoflurane et du desflurane en anesthésie moderne rendent la présentation clinique tardive comparativement à l'halothane et l'isoflurane, utilisés antérieurement [2–4]. Aujourd'hui, les patients susceptibles d'HM ont déjà été exposés en moyenne à 3 reprises aux agents déclencheurs sans manifestation clinique [4].

Les aspects actuels de la présentation de la crise d'hyperthermie maligne sont illustrés par le cas clinique suivant.

Il s'agit d'un patient de 56 ans, de score ASA 3, programmé pour une œsophagectomie selon la technique de Lewis-Santy comme traitement d'un adénocarcinome tubulaire infiltrant de bas grade du cardia. Ses comorbidités comprenaient une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) post-tabagique de sévérité modérée, un syndrome d'apnée du sommeil sévère non appareillé, une obésité modérée (IMC 34,88 kg/m²) et une coronaropathie tritonculaire modérée traitée médicalement. Il n'y avait pas d'allergie ni d'assuétude active. Ce patient avait reçu

6 anesthésies générales dont la dernière dans notre institution, 3 mois auparavant pour la mise en place d'une jéjunostomie et d'un porte-à-cath. L'exposition au sévoflurane au cours de cette anesthésie avait duré 2 heures sans problème particulier. La température centrale du patient en postopératoire immédiat était de 36,7°C.

Le jour de l'intervention, l'anesthésie a débuté par l'installation d'une péridurale thoracique à visée antalgique. L'induction a été suivie d'une intubation difficile (score de Cormack 3) avec une sonde à double lumière gauche. Le suivi de la pression artérielle et des gaz du sang était permis par la pose d'un cathéter artériel radial. Une sonde vésicale et de température ont également été placées. Du sévoflurane a été introduit dans le circuit d'anesthésie après l'induction. Après l'incision, les paramètres hémodynamiques et respiratoires étaient stables (Fig. 1).

Après l'insufflation du pneumopéritoine, la température était à 37°C, le système de réchauffement du patient (matelas chauffant) a donc été arrêté. Lors de la coelioscopie, les pressions d'insufflation ont augmenté et la fraction inspiratoire en oxygène (FiO₂) a dû être maintenue entre 60 et 80 % même avant l'exclusion pulmonaire. Cette difficulté a alors été attribuée préférentiellement à l'obésité du patient, à sa BPCO et au syndrome pulmonaire restrictif causé par la coelioscopie (Fig. 2).

Une fibroscopie bronchique peropératoire a confirmé à ce moment la bonne position de la sonde à double lumière et retrouvé beaucoup de sécrétions bronchiques. Une aspiration bronchique a donc été effectuée entre les 2 temps opératoires et semblait efficace. À ce moment, la température corporelle du patient était de 37,2°C.

Le temps thoracique par thoracoscopie droite a été réalisé en décubitus ventral après exclusion du poumon droit. La FiO₂ a été augmentée jusqu'à 100 % pour obtenir une saturation en oxygène oscillant entre 80 et 92 %. Une oxygénation à débit continu sous pression positive (5 cmH₂O) étaient appliquée sur le poumon droit (Fig. 3). À la fin de la thoracoscopie, la température corporelle du patient était de 37,6°C.

Si la prise en charge anesthésique était relativement complexe sur le plan respiratoire, le patient restait hémodynamiquement stable.

FC (/min)	PA (mmHg)	SpO2 (%)	Température (°C)	EtCO2 (mmHg)	Entropie	Fi Sévo (%)
89	117/73 (93)	96%	36,9°	41	45	1,9%

Figure 1. FC : fréquence cardiaque ; PA : pression artérielle ; C : Celsius ; EtCO₂ : End-tidal CO₂ ; CO₂ : dioxyde de carbone ; Fi Sévo : fraction inspirée en sévoflurane. Paramètres du patient au moment de l'incision chirurgicale. Ensemble des paramètres hémodynamiques, de ventilation et relatifs à l'anesthésie du patient au début de la chirurgie.

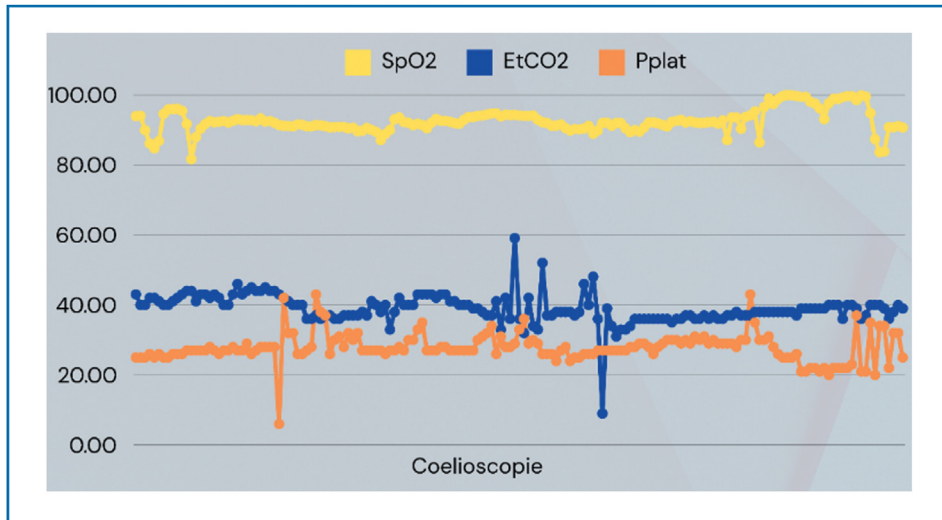


Figure 2. Evolution des paramètres au cours du temps coelioscopique opératoire. Evolutions des valeurs de saturation en oxygène par plethysmographie, de CO₂ expiré et de pressions de plateau au cours du premier temps chirurgical : la coelioscopie.

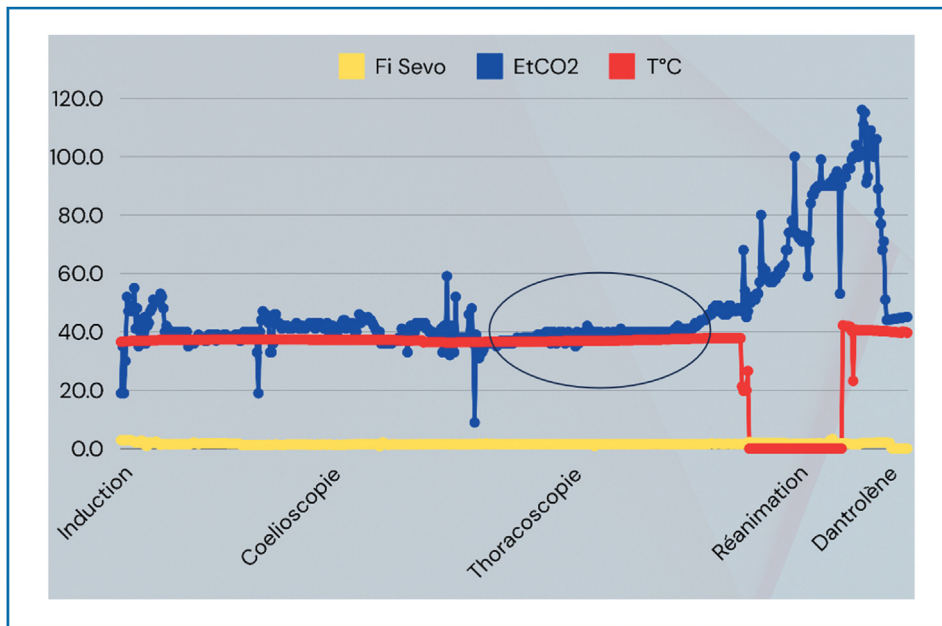


Figure 3. Evolution des paramètres tout au long de la chirurgie. Evolutions des valeurs de fraction inspirée en Sévoflurane, de CO₂ expiré et de température au cours de l'ensemble des différents temps chirurgicaux. Le temps chirurgical par thoroscopie est entouré en noire.

Tableau 1 Évolution des gazométries artérielles au cours de l'hyperthermie maligne.

	H0 (30 min avant retour en DD)	H + 1	H + 1h35	H + 2h05	H + 2h20	H + 2h45	H + 4
pH	7,29	7,18	7,03	7,04	7,02	7,18	7,31
CO ₂ (mmHg)	47	60	88	94	70	46	47
K ⁺ (mmol/L)	4,7	5,6	6,1	6,9	6,2	6,5	5,9
Lactates (mg/L)	270	550	600	1100	1380	910	600

Valeurs de pH artériel, pression artérielle en CO₂, kaliémie et lactatémie artérielle à partir du début de la crise d'hyperthermie maligne jusqu'à sa résolution. En gras sont mise en évidence les valeurs maximales atteintes de pression artérielle en CO₂ et lactatémie artérielle.

dynamiquement stable durant toute l'intervention et ne nécessitait aucun support vasopresseur.

En fin d'intervention, une sonde nasogastrique a été mise en place sous contrôle chirurgical en décubitus ventral. Le poumon droit a été reventilé et les orifices de trocarts ont été suturés. La sonde de température qui était en position rectale a été retirée, la température corporelle du patient était alors de 37,8 °C. Lorsque le patient a été repositionné en décubitus dorsal, il a présenté des mouvements d'éveils et une tachycardie aux alentours de 120 bpm, ce qui a fait suspecter un réveil précoce avant décurarisation. L'anesthésie par sévoflurane a donc été temporairement approfondie, en l'attente de l'injection de suggamadex. La fraction inspirée de sévoflurane la plus haute a atteint 3,4 %. Le dioxyde de carbone (CO₂) expiré (EtCO₂) a augmenté alors rapidement jusqu'à atteindre des valeurs proches de 60 mmHg. La ventilation a donc été majorée et la décurarisation finalement repoussée.

Cependant, après une vingtaine de minutes et malgré l'hyperventilation, l'EtCO₂ augmentait de nouveau et atteignait rapidement des valeurs critiques proches de 80 mmHg. Une gazométrie artérielle a été réalisée et a révélé une acidose respiratoire, une hyperkaliémie légère ainsi qu'une hyperlactatémie (Tableau 1).

La ventilation pulmonaire restait facile avec des pressions d'insufflation relativement basses mais la nécessiter de majorer progressivement la FiO₂ pour maintenir une oxygénation stable et adéquate.

Au vu de l'acidose et de l'hypercapnie, il a été décidé de maintenir le patient sous anesthésie et de procéder au remplacement de la sonde à double lumière par une sonde classique de taille 8. Malgré cela, l'hypercapnie continuait à s'aggraver. Puisque le drain thoracique droit ne semblait pas perméable et devant la suspicion d'un capnothorax non drainé, les chirurgiens ont placé d'abord un drain thoracique apical droit puis un autre à gauche, sans améliorer la situation. De nouvelles gazométries ont été réalisées montrant une majoration de l'acidose, de la pression artérielle en CO₂ (PaCO₂), de la kaliémie et de la lactatémie et ce, très rapidement (Tableau 1). Du calcium et des perfusions d'insuline-glucosé ont été administrés pour contrer l'hyperkaliémie, n'empêchant cependant pas l'apparition de troubles du rythme cardiaque et d'un bloc de branche gauche. L'EtCO₂ atteignait alors la valeur de 110 mmHg. Le thermomètre finalement remplacé indiquait 42,5 °C. Le diagnostic d'hyperthermie maligne a donc été posé à ce moment et l'acheminement des stocks de dantrolène demandé. Dans l'attente, le patient est resté à découvert et un refroidissement actif par sacs de glace a été appliqué.

La cuve de sévoflurane a été fermée, avec un relais par du propofol et le circuit a été changé grâce à la ventilation du patient sur un respirateur de transport. Un support par noradrénaline est instauré.

Le patient a présenté alors une bradycardie sévère associée à une hypotension majeure conduisant à une asystolie brève. Un bref massage cardiaque a été réalisé et de l'adrénaline administrée (au total 800 mcg par bolus de 200 mcg). Un rythme cardiaque a été récupéré, avec un bloc auriculoventriculaire complet et un rythme d'échappement. Du salbutamol intraveineux et une nouvelle perfusion d'insuline-glucosé ont été administrés afin de réduire la kaliémie. Le dantrolène à la dose de 2,5 mg/kg a finalement été administré avec une baisse rapide de la capnie, une correction de l'acidose mixte et une amélioration franche de l'état l'hémodynamique (Fig. 4).

Le patient a été transféré en réanimation sous dantrolène 1 mg/kg/h en IV continu pour une durée de 1 h puis 1 mg/kg/4 h pendant 24 h. La sédation s'est poursuivie durant 48 h afin de prévenir toute récurrence à distance de l'arrêt du dantrolène. Une thrombophlébite est survenue sur le membre supérieur gauche, sur lequel la dose de charge de dantrolène avait été injectée en l'absence de cathéter veineux central.

Le patient et sa famille ont été informés du risque d'HM parmi les ascendants et descendants et de la nécessité d'effectuer un inventaire génétique dans toute la famille. Trois mois après la crise d'HM l'exploration génétique a révélé que le patient était porteur d'un variant hétérozygote du gène *RYR1* situé sur le chromosome 19.

Discussion

La crise d'HM se développe, chez un patient génétiquement prédisposé, lors de l'exposition à aux curares dépolarisants comme le suxaméthonium et/ou aux agents halogénés. Elle survient le plus souvent chez des individus présentant soit une mutation génétique au niveau des récepteurs calciques à la ryanodine (gène *RYR1*) situés au niveau du réticulum sarcoplasmique des myocytes soit, plus rarement, une mutation au niveau de récepteurs des dihydropyridines (gène *CACNA1S*) dont le mode de transmission est autosomique dominant. Le gène du récepteur à la ryanodine du muscle squelettique (*RYR1*), code en effet pour le principal canal calcique du réticulum sarcoplasmique du muscle squelettique (*RYR1*). Sa mutation est susceptible d'induire une excitabilité altérée et/ou des changements dans l'homéostasie calcique des cellules musculaires, dus

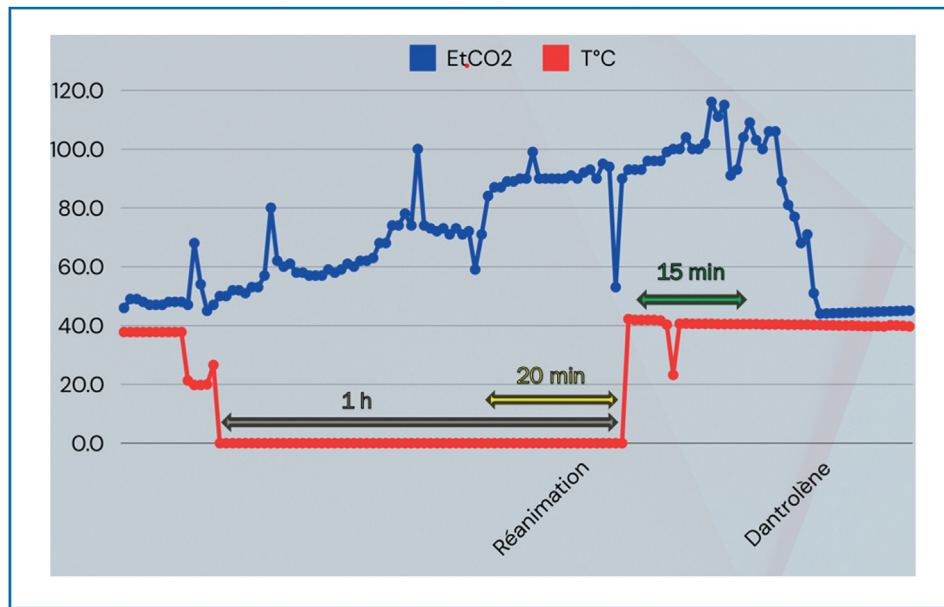


Figure 4. Évolution des paramètres au cours de la réanimation. Évolution des valeurs de CO₂ expiré et de température tout au long de la réanimation, de l'apparition de la crise à sa résolution. La durée en gris représente le délai entre l'apparition des premiers signes jusqu'à la remise en place du thermomètre. La durée en jaune représente le délai entre l'apparition des troubles du rythme (massage cardiaque) et la remise en place du thermomètre. La durée en vert représente le délai entre la remise en place du thermomètre et le début de l'administration intraveineuse du dantrolène.

aux changements de conformation de la protéine RyR du récepteur. L'exposition aux agents favorisants déclenche un relargage massif de calcium dans le cytoplasme des cellules musculaires qui provoque un hypermétabolisme responsable de la symptomatologie (Fig. 5) [4,5].

L'HM qui a initialement été décrite lors de l'exposition au suxaméthonium, et à l'halothane, un halogéné anciennement utilisé, était habituellement caractérisée par des symptômes apparaissant dans les minutes suivant l'exposition. Avec le sévoflurane et le desflurane, les agents

halogénés les plus utilisés à l'heure actuelle, la présentation clinique est souvent retardée et la symptomatologie se développe rarement lors de la première exposition. En effet, les patients prédisposés ont eu en moyenne 3 expositions antérieures aux agents déclenchants avant de développer le tableau clinique typique [6].

Quelques facteurs de risque d'HM ont été identifiés parmi lesquels :

- des antécédents de problème musculaire ou neuromusculaire ;

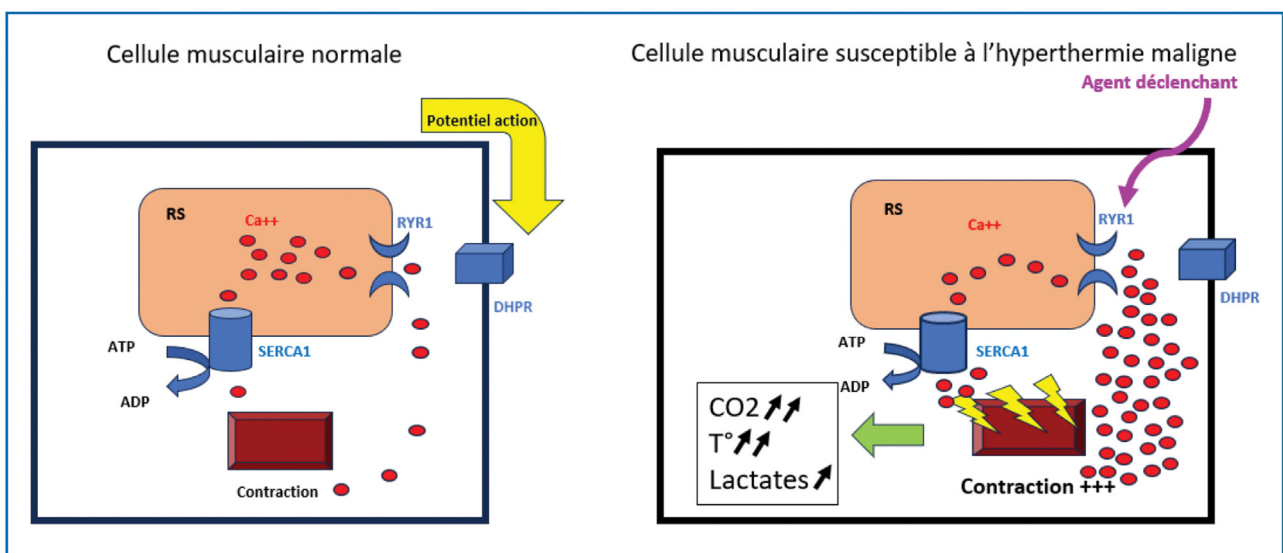


Figure 5. Physiopathologie de l'hyperthermie maligne. RYR1 : récepteur de la ryanodine de type 1 ; DHPR : récepteurs des dihydropyridines ; SERCA1 : ATPase pompe à calcium ; RS : réticulum sarcoplasmique. Ca⁺⁺ : ion calcium ; ATP : adénosine triphosphate ; ADP : adénosine diphosphate.

- des antécédents de rhabdomyolyse sans étiologie retrouvée ;
- une élévation chronique inexpiquée des créatine kinase (CPK) ;
- une hyperthermie d'effort ou coup de chaleur ;
- une élévation des CPK et des myalgies associées à la prise de statines ;
- la myopathie à *central cores* (*central core disease* [CCD]) qui est une maladie neuromusculaire héréditaire également due à des mutations du gène du récepteur à la ryanodine du muscle squelettique (*RYR1*) et la myopathie à multicores (*Multi minicore Disease* [MmD]) qui relève d'une mutation du gène de la sélénoprotéine N (*SEPN1*).

Les dystrophies musculaires (maladies de Duchenne de Boulogne et de Becker, etc.), n'ont pas de similitude génétique avec l'hyperthermie maligne. Toutefois, elles sont marquées par une rhabdomyolyse chronique, et associées à un risque d'arrêt cardiaque par hyperkaliémie en cas d'exposition à un halogéné et/ou à la succinylcholine. En revanche, la myotonie et le syndrome malin des neuroleptiques ne sont pas des facteurs de risque d'hyperthermie maligne.

L'hyperthermie maligne est extrêmement rare. Son incidence est comprise entre 1/10 000 et 1/150 000 anesthésies utilisant les halogénés ou la succinylcholine [7]. Un interrogatoire rigoureux en consultation pré-anesthésie pourrait permettrait d'identifier les patients à risque (notamment sur les antécédents familiaux = « y-a-t-il eu un problème d'anesthésie dans votre famille ? ») mais peut difficilement être appliqué systématiquement.

Les manifestations cliniques sont généralement explosives après un temps de latence variable suivant l'exposition aux agents qui déclenchent la crise. Une crise d'HM peut se manifester d'abord par un spasme des muscles masséters (particulièrement avec le suxaméthonium) puis par une tachycardie, une augmentation de l'EtCO₂, une rigidité musculaire globale, une augmentation rapide la température centrale (inhabituelle sous anesthésie générale) pouvant atteindre plus de 41 °C, une myoglobinurie (mais c'est un signe tardif sauf en cas de sondage urinaire préalable), une arythmie cardiaque liée à l'hyperkaliémie brutale et pouvant conduire à l'arrêt cardiaque sur tachycardie puis fibrillation ventriculaire. Biologiquement apparaît une acidose mixte avec hypercapnie et hyperlactatémie, associée à l'hyperkaliémie et à une élévation majeure des CPK et de la myoglobine sérique.

Cependant, comme dans le cas décrit dans cet article, les manifestations décrites peuvent apparaître plus progressivement et prêter à confusion retardant d'autant le diagnostic. On peut citer ainsi une ascension thermique progressive, compatible avec le réchauffement, mais qui persiste à l'arrêt. La rigidité musculaire peut également être interprétée comme une curarisation incomplète au moins initialement et les difficultés de ventilation (liées à la rigidité thoracique et à l'augmentation de la VC02 peut donner lieu à de multiples interprétations avant d'envisager le diagnostic d'HM). Bien que l'HM soit d'un extrême rareté, compte tenu de la gravité du tableau clinique et du risque létal, le diagnostic doit être dans tous les esprits. C'est aussi l'intérêt des séances de simulation de préparer les pro-

fessionnels à l'éventualité de situation au demeurant très rares.

La prise en charge d'une crise d'HM obéit à une procédure standardisée. Comme lors de tout événement grave, il est primordial de demander immédiatement l'aide et l'assistance des autres professionnels de santé impliqués dans l'anesthésie et de distribuer les tâches au chevet du patient. La réanimation doit être conduite en utilisant des aides cognitives.

Si le diagnostic est porté, l'intervention doit être immédiatement arrêtée. La prise en charge proprement dite de l'hyperthermie maligne s'axe sur plusieurs points [4,7,8] :

- arrêt de l'exposition aux agents déclencheurs : qui n'est pas seulement la fermeture de la cuve d'halogénés mais le changement de circuit de ventilation ;
- oxygénation à 100 % à haut débit et hyperventilation ;
- relais par anesthésie intraveineuse totale ;
- la préparation du dantrolène, incombe à l'un des soignants qui participe à la réanimation ;
- gestion de l'hyperthermie par un refroidissement actif jusqu'à l'obtention d'une température $\leq 38^{\circ}\text{C}$;
- gestion de l'hyperkaliémie par l'injection intraveineuse de calcium, de perfusion d'insuline-glucosé et/ou de salbutamol ;
- réanimation cardiopulmonaire en cas d'arrêt circulatoire.

En 1982, la mise à disposition du dantrolène en injection intraveineuse a transformé la prise en charge des patients atteints d'HM et considérablement amélioré leur pronostic vital. Le dantrolène agit directement au niveau des cellules musculaires squelettiques en inhibant la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique. La présence de dantrolène est obligatoire dans tous les sites où sont réalisées des anesthésies (circulaire DGOS du 18 novembre 1999). La réserve immédiatement disponible est de 18 flacons de dantrolène par site, avec possibilité de mise à disposition rapide de 36 flacons. La dose de charge recommandée est de 2,5 mg/kg. Chaque ampoule de dantrolène (20 mg/ampoule) doit être diluée dans 60 mL d'eau distillée. La nature alcaline (pH à 9,5) du dantrolène est susceptible d'occasionner des thrombophlébites et des nécroses tissulaires en cas d'extravasation lorsqu'il est injecté sur une voie veineuse périphérique. On doit donc sécuriser la voie d'administration par la pose d'une voie veineuse centrale mais ce geste ne doit pas retarder dans l'immédiat l'administration. Par ailleurs, une certaine hépatotoxicité dose-dépendante est décrite. Finalement, il est à noter que la solution de dantrolène contient du mannitol (3 g/flacon). Il est donc utile de compenser la diurèse induite par celui-ci [8].

Après gestion de la crise aiguë, il est recommandé de maintenir le patient sédaté au moins 24 h et, selon certains auteurs, de poursuivre un traitement intraveineux continu en dantrolène à raison de 1 mg/kg/h durant 1 h puis 1 mg/kg/4 h durant 12 à 24 h. En fonction de l'évolution des symptômes ou de la réapparition possible d'une crise d'HM, l'injection intraveineuse continue et la sédation peuvent être prolongées.

Des explications doivent être données au patient et aux apparentés et une enquête diagnostique doit être organisée secondairement auprès du patient et de ses apparentés.

Le bilan diagnostique consiste en la réalisation de 2 tests :

- test de contraction in vitro à l'halothane et à la caféine : c'est le test de référence, avec une sensibilité proche de 99 %. Il nécessite une biopsie musculaire fraîche. Les fragments musculaires du patient atteint d'HM présentent une contracture aux 2 expositions. Le sujet sain ne présente pas de contracture à l'exposition à l'halothane mais seulement à la caféine, et de façon dose-dépendante ;
- analyse génétique moléculaire après consentement écrit du patient. Les gènes les plus souvent affectés sont les gènes *RYR1* et *CACNA1S*, pouvant subir un nombre variable de mutation [1,3,8]. Cependant, au vu de l'hétérogénéité des mutations susceptibles d'occasionner une HM, il peut se révéler faussement négatif, seules les mutations les plus fréquentes étant recherchées. Un test génétique négatif n'élimine donc pas le diagnostic. Des précautions devront donc être prises pour toute future anesthésie, il conviendra d'exclure toute exposition aux agents halogénés et curares dépolarisants et de ventiler le patient sur une machine indemne d'exposition aux halogénés ou après purge complète du circuit d'anesthésie. La température devra être monitorée en continue quelle que soit l'intervention ainsi que la capnie. Les techniques d'anesthésie locorégionales sont à considérer chaque fois que l'intervention s'y prête. La prophylaxie par le dantrolène n'a plus aucune place [7].

Pour rappel, le cas clinique présenté attire l'attention sur les points suivants :

- la crise d'HM fait suite à l'exposition au sévoflurane après un délai ;
- le patient avait précédemment été exposé à plusieurs reprises ;
- le fait que l'ascension de la température et de l'ETCO₂ soit progressive a retardé le diagnostic ;
- la crise d'HM est apparue dans un contexte (thoracoscopie et ventilation unipulmonaire) qui rendait la réanimation plus difficile [9].

Implications cliniques

À la suite de l'épidémie de COVID-19, les agents halogénés ont vu leur utilisation se majorer en dehors du bloc opératoire, notamment dans les unités de soins intensifs [10] dans un but de sédation multimodale ou pour traiter un état de bronchoconstriction sévère. Cet usage des agents halogénés pourrait conduire des médecins non-anesthésistes à se retrouver face à une crise d'HM. Il est actuellement obligatoire que toute institution utilisant des agents déclencheurs d'HM dispose d'un stock de dantrolène et que les services susceptibles de l'utiliser puissent rapidement accéder à ce stock.

Par ailleurs, il est intéressant d'attirer l'attention sur la possibilité d'une apparition retardée de crise d'HM [11], qui est de plus en plus fréquente avec l'utilisation du sévoflurane et desflurane et pouvant notamment survenir plusieurs heures après l'exposition à ces agents.

L'intérêt de cet article est d'attirer l'attention de tout anesthésiste mais également de tout médecin intensiviste ou urgentiste sur cette pathologie rare mais potentiellement mortelle si le dantrolène n'est pas utilisé.

Financement

Florian BECK a reçu des honoraires pour de la consultance de la part de Viartis et Fresenius Kabi. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

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 K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10(1):1–19.
- [2] Barbier M, Lafaye AL, Guerin R, Viguier-Hourcagnou L, Payen JF, Bazin JE. Crise d'hyperthermie maligne de l'anesthésie après cinq heures d'anesthésie avec le sévoflurane et plusieurs anesthésies antérieures avec halogénés. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28(11):983–7.
- [3] Heytens L. L'hyperthermie maligne de l'anesthésie n'est qu'une des expressions des myopathies liées au gène *RYR1*. Le praticien en anesthésie réanimation - Vol. 20. In: N° 3. Elsevier Masson SAS; 2016. p. 131–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pratan.2016.04.002>.
- [4] Simon M, Amacher A, Dr., Vestner MM, Pd., Bandschapp O, et al. Hyperthermie maligne [Internet]. Available from: <http://emh.ch/en/services/permissions.html>.
- [5] Nivoche Y, Bruneau B, Dahmani S. Quoi de neuf en hyperthermie maligne en 2012 ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32(1):43–7.
- [6] Wappler F, Fiege M, Steinfath M, Agarwal K, Scholz J, Singh S, et al. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis [Internet]. *Anesthesiology* 2001;94(1):95–100, <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200101000-0001>.
- [7] Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M, et al. Malignant hyperthermia 2020: guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2021;76(5):655–64.
- [8] Yves Nivoche P. Recommandations d'Experts pour le Risque d'hyperthermie maligne en anesthésie réanimation SFAR-CRC 12 septembre 2013 Groupe de travail Pr Renée KRIVOSIC-HORBER, Centre HM et Anesthésie-Réanimation CHRU Lille [Internet]. Available from: www.emhg.org/genetics/.
- [9] Moshinsky JA, Tutungi E. Malignant hyperthermia during sleeve lobectomy for resection of a proximal endobronchial tumor. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33(11):3095–100.
- [10] Schuster F, Moegele S, Johannsen S, et al. Malignant hyperthermia in the intensive care setting. *Critical Care* 2014;18:411 <https://doi.org/10.1186/cc13744>.
- [11] Min JY, Hong SH, Kim SJ, Chung MY. Delayed-onset malignant hyperthermia in the postanesthetic care unit: a case report. *J Int Med Res* 2021;49(9), <http://dx.doi.org/10.1177/03000605211044201>, 3000605211044201.



SUBMISSION ID:	5074807
DATE OF TRANSLATION:	20-Nov-2024
ELECTRONIC FILE NAME:	22543395.docx
SOURCE LANGUAGE:	French (France)
TARGET LANGUAGE:	English (United States)
TRANSPERFECT JOB ID:	US1964108

TransPerfect is globally certified under the standards ISO 9001:2015, ISO 17100:2015, and ISO 18587:2017. This Translation Certificate confirms the included documents have been completed in conformance with the Quality Management System documented in its ISO process maps and are, to the best knowledge and belief of all TransPerfect employees engaged on the project, full and accurate translations of the source material.

TRANSPERFECT TRANSLATIONS INTERNATIONAL, INC.
TRANSPERFECT GLOBAL HQ
1250 BROADWAY, 7TH FLOOR, NEW YORK, NY 10001

TCert v. 4.0