

Suspicion d'un cas de deces lie a une hyperthermie maligne anesthesique au chu de treichville

Suspicion of a case of death due to malignant anaesthetic hyperthermia at the Treichville hospital centre

Kouame K.A, Ango P.D, Sai S.S, Kone K, Adingra S.C, Diomandé S.E, Boua N.

Service d'Anesthésie-Réanimation CHU de Treichville

Auteur correspondant : Kouame Kouadio Antoine. Courriel : kouamekantoine@hotmail.com

Résumé

Nous rapportons un cas probable d'HM fulminante lié à l'isoflurane chez une patiente de 46 ans. Elle n'avait aucun antécédent médical particulier et a bénéficié auparavant d'une anesthésie générale sans incident rapporté. Elle a été classée ASA 1 après une consultation préanesthésique (CPA). L'hypothèse probable d'une crise d'HM est alors rapidement évoquée devant augmentation de l'ETCO₂, rigidité musculaire généralisée et une hyperthermie supérieure à 40 °C. En l'absence du dantrolène (traitement spécifique de l'HM), l'arrêt de l'isoflurane et des mesures de réanimations ont été initiés. Les suites sont marquées une acidose métabolique réfractaire et une hypocalcémie sévère responsable d'une arythmie cardiaque avec plusieurs épisodes d'arrêts cardiaques réanimés sans succès. En raison d'un plateau technique limité, la confirmation du diagnostic de l'HM anesthésique chez notre patiente ainsi que qu'une enquête familiale n'ont pu être possible. Notamment par la réalisation d'une biopsie musculaire post mortem qui aurait permis des tests diagnostiques de contracture pathologique. Néanmoins, l'hypothèse d'une hyperthermie maligne de l'anesthésie semblait plus que probable chez notre patiente. Malgré sa rareté, le caractère potentiellement léthal de cette myopathie infraclinique pharmacogénétique justifie que tout anesthésiste connaisse à bien les éléments du diagnostic et du traitement de la crise et sache reconnaître les sujets à risque pour réaliser chez ces patients des anesthésies sans danger. Enfin, cette observation vise à relayer d'une part la réalité tragique de l'HM anesthésique sous nos tropiques et d'autre part de la nécessité de la création d'un centre national dédié qui permettra des enquêtes génétiques de masse.

Mots clés : hyperthermie maligne de l'anesthésie ; crise fulminante ; isoflurane

Abstract

We report a probable case of fulminant MH related to isoflurane in a 46-year-old female patient. She had no specific medical history and had previously received general anesthesia without reported incident. She was classified as ASA 1 after a preanesthetic consultation (CPA). The probable hypothesis of an MH crisis was then quickly evoked in view of an increase in ETCO₂, generalized muscle rigidity and hyperthermia above 40°C. In the absence of dantrolene (specific treatment of MH), the discontinuation of isoflurane and resuscitation measures were initiated. The aftermath was marked by refractory metabolic acidosis and severe hypocalcemia responsible for cardiac arrhythmia with several episodes of unsuccessful cardiac arrest. Due to a limited technical platform, confirmation of the diagnosis of anesthetic MH in our patient as well as a family investigation could not be possible. In particular, a post-mortem muscle biopsy could not be performed, which would have allowed diagnostic tests for pathological contracture. Nevertheless, the hypothesis of malignant hyperthermia of anesthesia seemed more than likely in our patient. In spite of its rarity, the potentially lethal character of this subclinical pharmacogenetic myopathy justifies that every anesthesiologist knows well the elements of the diagnosis and the treatment of the crisis and knows how to recognize the subjects at risk in order to carry out safe anesthetics in these patients. Finally, this observation aims to relay on the one hand the tragic reality of anesthetic MH in our tropics and on the other hand the need for the creation of a dedicated national center that will allow mass genetic investigations.

Key words: malignant hyperthermia of anesthesia; fulminant crisis; isoflurane

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts

Introduction

L'hyperthermie maligne (HM) est une pathologie rare mais redoutable et potentiellement mortelle de l'anesthésie générale liée à une réponse exagérée du patient aux anesthésiques volatils (halogénés) et au curare dépolarisant [1]. C'est une myopathie génétiquement transmise sur le mode dominant non liée au sexe et quasiment sans expression clinique en dehors de la survenue de la crise en période per ou post opératoire immédiat [2]. La rareté de la crise rencontrée moins d'une fois au cours d'une vie professionnelle et sa survenue dans un contexte de pays à ressources limitées, justifient la notification de ce cas clinique survenu à la suite d'une exposition à l'isoflurane.

Observation Il s'agissait d'une patiente de 46 ans, 60 Kg, 2 gestités et 2 parités, sans antécédents médicaux connus mais qui fut opérée en 1980 d'une appendicectomie réalisée sous anesthésie générale sans incidents rapportés. Elle présentait depuis environ une décennie un goitre pour lequel une indication de thyroïdectomie fut indiquée. Une consultation préanesthésique (CPA) fut réalisée à 1 mois de l'intervention et avait été classée ASA 1 avec un tracé ECG strictement normal et une euthyroïdie. La visite pré-anesthésique (VPA), à la veille de l'intervention n'avait également pas décelé d'anomalie particulière. La technique anesthésique choisie était une classique anesthésie générale avec intubation (AGI). Elle consistait à : une prémédication (0,2 mg midazolam en IVD) ; une préoxygénation à l'O₂ pur en ventilation spontanée ; l'induction anesthésique avec 200 mg de propofol associé à 100 µg fentanyl en IVD ; une curarisation (vecuronium 4 mg en IVD) suivie de l'intubation en oro-trachéale puis mise sous ventilation mécanique en mode volumétrique contrôlé (Vt : 420 ml, FR : 16 cycles/min, PEEP : 5 cmH₂O, Vm : 6,7 l/min). L'entretien anesthésique était assuré avec de l'isoflurane véhiculé par des gaz frais (oxygène et air médical avec un rapport de 50/50 pour une FIO₂ d'environ 40 %) en circuit fermé. La capnographie décrivait alors une courbe en phase avec une intubation trachéale réussie et

l'intervention chirurgicale fut débutée. L'analgésie en peropératoire était assurée par l'administration de 60 µg de fentanyl toutes les 30 min. Environ 1h30 min après l'induction anesthésique, s'installe de façon brutale une symptomatologie faite d'une hypercapnie (EtCO₂ > 55 mmHg) avec désaturation artérielle (SPO₂ <90 %) associées à une tachycardie ventriculaire avec des complexes QRS larges et une hyperthermie (T° : 41°C). Après vérification de la perméabilité de la sonde d'intubation, de la symétrie du murmure vésiculaire et d'un défaut d'analgésie (injection IVD de fentanyl), une extubation accidentelle ou une intubation sélective furent exclues de facto. L'hypothèse d'une hyperthermie maligne de l'anesthésie fut rapidement évoquée devant la triade hyperthermie, hypercapnie et rigidité musculaire. La thérapeutique en urgence consista essentiellement en un traitement symptomatique : arrêt immédiat de l'isoflurane, hyperventilation en hyperoxie, un remplissage vasculaire avec un cristalloïde (SSI) et usage de moyens antipyrétiques physiques et médicamenteux (paracétamol). L'évolution immédiate fut marquée par la persistance de l'hypercapnie et l'hyperthermie avec une arythmie cardiaque responsable d'un arrêt cardiaque peropératoire environ une heure après le début de la symptomatologie. Après une réanimation cardio-circulatoire de base et spécialisée (MCE, adrénaline) fructueuse, elle est admise en salle de réanimation après une hémostase chirurgicale correcte. L'examen à l'admission a retrouvé : au plan général une hypotension artérielle (PAM : 30 mmHg), un pouls à 120 bpm, une température à 39, 9°C et des urines hypertoniques. A l'examen neurologique le score de Glasgow était à 06 (Y :1 ; V : 1 ; M :4), les pupilles en myosis et une hypertonie musculaire généralisée. Au niveau cardiovasculaire l'examen clinique a retrouvé une arythmie cardiaque sans souffle organique. Concernant la biologique : la gazométrie artérielle et l'ionogramme sanguin réalisés à H 3 post crise retrouvaient essentiellement une acidose métabolique sévère associée à une hypocalcémie sévère et une hyperkaliémie (**tableau 1**).

Tableau 1 : Résultats des examens biologiques réalisés chez la patiente (H 3 post crise)

Gazométrie (FiO ₂ : 1)	Ionogramme Sanguin	Autres examens
pH : 6,94	Na ⁺ : 152 meq/l	CPK : 314 UI/L
PO ₂ : 316 mmHg	K ⁺ : 7 meq/l	
PCO ₂ : 42,2 mmHg	Ca ²⁺ : 0,64 meq/l	
HCO ₃ : 9,0 meq/l	Cl ⁻ : 124 meq/l	
BE : - 23		
Lactate : 2,8 mmol/l		

Le traitement en salle de réanimation a consisté à : une ventilation mécanique, une administration : d'amines vaso-actives (noradrénaline), de Bicarbonate semi-molaire, de gluconate de calcium. La suite du traitement a été marquée par la poursuite du remplissage vasculaire avec des cristalloïdes (SSI) et des moyens physiques et médicamenteux (paracétamol) de luttés contre la fièvre.

Les suites en réanimation sont marquées par la persistance de l'instabilité hémodynamique (PAM < 60 mmHg), l'arythmie cardiaque, l'hyperthermie et la survenue d'un syndrome hémorragique extériorisée : saignement incoagulable aux différents points de ponctions cutanés. Le décès survenait dans ce contexte clinique à environ 9 heures après le début de la crise.

Discussion

Nous rapportons un tableau plus que probable d'une crise fulminante d'hyperthermie maligne (HM) de l'anesthésie. En effet, tout un faisceau d'arguments incriminait cette hypothèse : une exposition ancienne aux halogénés ; le contexte d'une anesthésie générale avec usage d'isoflurane comme halogéné ; l'hypercapnie, l'hyperthermie, l'arythmie cardiaque, l'hypertonie musculaire, l'acidose métabolique,

Tableau II. Signes cliniques de la crise d'hyperthermie maligne selon Dépret et al. [4]

Signes précoces	Signes tardifs
Spasme des masséters	Contracture généralisée
Tachycardie inexplicquée	Hyperthermie (> 40 °C)
Tachypnée	Acidose mixte
Augmentation PETCO ₂	Élévation majeure PETCO ₂
Rigidité localisée	Troubles du rythme

La majorité de ces signes cliniques et paracliniques était présent chez notre patiente. Seul le spasme des masséters ne fut observé du fait certainement de l'utilisation d'un curare non dépolarisant dans notre cas. Le spasme des masséters étant plus fréquent avec l'association halothane/suxaméthonium [4]. Aussi, la rhabdomyolyse aiguë biologique habituellement typique de l'HM n'est d'apparition précoce mais plutôt secondaire [1]. Une revue de la littérature montre bien que tous les agents halogénés sont des agents déclenchants de l'HM à savoir l'halothane, enflurane, isoflurane, y compris les agents les plus récents, desflurane et sévoflurane. La vitesse d'apparition de la crise est plus lente avec le desflurane et le sévoflurane, étant en moyenne de 35 minutes sous halothane, 140 minutes sous isoflurane et 260 minutes sous desflurane, en l'absence de succinylcholine [5 – 8]. Le délai entre l'exposition à l'agent et la déclaration de la crise était alors en faveur d'une relation directement causale. Dans notre cas de figure, l'agent déclenchant de cette crise d'HM probable est sans nul doute l'isoflurane. Pour nous conforter dans cette démarche diagnostique, il nous aurait fallu de réaliser des tests *in vitro* de contracture à l'Halothane et la caféine réalisés sur une biopsie musculaire en post mortem. En raison d'un plateau technique limité dans notre contexte, la confirmation du diagnostic de l'HM anesthésique chez notre patiente n'a pu être possible. Cependant, un diagnostic définitif ne peut être réalisé en urgence et un avis dans un centre spécialisé HM est fortement recommandé. Un score de probabilité diagnostique a été en revanche proposé par Larach ou « Clinical Grading Scale [CGS] » [9]. Ce score ne peut être utilisé pour traiter un patient suspect, mais qu'il permet dans un but scientifique de comparer des groupes de patients. La portée de ce score était donc limitée car rétrospectif et inutilisable pour le diagnostic prospectif [2, 3]. La crise HM ou la suspicion de crise HM est une urgence vitale. La reconnaissance précoce de signes en faveur d'une de l'HM et la mise en route du

l'hyperkaliémie et l'hypocalcémie. Cependant parmi ces signes, l'élévation de l'excrétion de CO₂ visualisée sur la capnographie (ETCO₂), l'existence d'une rigidité musculaire et d'une hyperthermie supérieure à 40 °C étaient les plus évocateurs d'une HM de l'anesthésie [1, 2]. La forme fulminante classique de l'hyperthermie maligne à l'isoflurane est bien connue [3] (tableau 2).

traitement le plus rapidement possible sont essentiels à la survie du patient [1, 2]. Le diagnostic et son traitement par dantrolène ne souffrent aucun retard pour permettre généralement la résolution de la crise. Le dantrolène est le seul traitement spécifique d'une crise d'HM [1, 10]. Le dantrolène est un myorelaxant direct, dérivé de l'hydantoïne. Sur le plan physiologique, la molécule de dan-trolène va se fixer sur la protéine RyR1 et diminuer l'activité du canal RyR1 dans les muscles striés squelettiques. Son effet myorelaxant et antidote de la crise HM passe par un retour à la normale de la concentration de Ca²⁺ intra sarcoplasmique [1, 11]. La dose recommandée est de 2,5 mg/kg, à renouveler par bolus de 1 mg.kg⁻¹ pour obtenir une régression des signes cliniques (tachycardie, hypercapnie, hyperthermie, rigidité). Une dose > 10 mg.kg⁻¹ est parfois nécessaire [1]. En France, une circulaire du 18 novembre 1999 impose la disponibilité immédiate de 18 flacons de dantrolène par site anesthésique associé à l'établissement d'une procédure pour avoir rapidement 36 flacons permettant d'apporter une dose de 10 mg/kg à un adulte de 70 kg présentant une crise HM, ainsi que l'affiche de recommandations de prise en charge [1, 12]. Contrairement aux recommandations internationales, le dantrolène n'était pas disponible dans notre hôpital. Notre stratégie thérapeutique était alors limitée et centrée sur des mesures symptomatiques et simultanées comme recommandées [1] : l'arrêt de l'administration des halogénés, la ventilation en oxygène pur et le refroidissement par moyens physiques. La correction des différents désordres métaboliques associés était de mise (alcalisation, hypokaliémies) ainsi qu'un soutien hémodynamique (Noradrénaline). Cette crise d'HM était vraisemblablement associée à des complications hématologiques en l'occurrence une CIVD et comme en témoigne le constat d'un saignement au niveau des points de ponctions. Pour des soucis techniques, des prélèvements biologiques n'ont pu être réalisés dans le but de sa confirmation.

De même Brossier et al ont rapporté un cas de saignement aux points de ponction et au niveau des sutures chirurgicales faisait suspecter l'apparition de troubles de la coagulation en dépit d'un bilan d'hémostase normal (plaquettes =204 000 mm⁻³, TP = 92 %, TCA=30s) [3]. En outre, l'acidose métabolique systémique réfractaire à l'alcalisation était indiscutablement responsable de l'inefficacité des fortes posologies d'amines vaso-actives utilisées en vue de corriger le collapsus cardio-vasculaire présent. L'effondrement de la calcémie témoignait de l'état hyper-métabolique et du trouble de l'homéostasie calcique dans la fibre musculaire comme décrites dans l'HM [13] et expliquerait cette arythmie cardiaque constatée. Malgré la rareté de l'HM dans notre contexte tropicale et européen où l'incidence de la crise d'HM est estimée à 1/250 000 anesthésies pour la forme fulminante et 1/62 000 anesthésies au cours des associations agent halogéné-succinylcholine, et à 1/85 000 anesthésies en l'absence de succinylcholine [14, 15], la suspicion du diagnostic de l'HM à l'isoflurane fut précoce chez notre patiente. Elle justifiait la mise en route immédiate d'une thérapeutique non spécifique. L'absence d'administration du dantrolène dans notre contexte en explique certainement l'issue fatale. En effet, le diagnostic précoce d'une crise d'HM de l'anesthésie et la mise en route précoce du traitement spécifique, sont les facteurs pronostiques principaux d'une crise d'HM [1]. Le diagnostic de la crise HM est sous le contrôle de l'anesthésiste en charge. Ce diagnostic qui met en jeu dans l'immédiat le pronostic vital du patient s'il est retardé impose la mise en route du traitement de référence, le dantrolène qui permet alors la réduction de 75 % de la mortalité [2]. Ainsi dans

Références

1. Julien-Marsollier F., Beatrice B., Anne-Frédérique D., Souhayl D. Hyperthermie Maligne de l'anesthésie. *Le Praticien en anesthésie réanimation* (2018) 22, 282—288 doi.org/10.1016/j.pratan.2018.07.004
2. Nivoche Y., Bruneau B., Dahmani S. Quoi de neuf en hyperthermie maligne en 2012 ? *Ann Fr Anesth Réanim* 2013 ; 32 : e43–e47
3. Brossier T., Gwinner N., Fontaine P., Girard C. Hyperthermie maligne anesthésique et syndrome de défaillance multiviscérale. *Ann Fr Anesth Réanim* 2001 ; 20 : 647-50
4. Dépret T., Krivosic-Horber R. Hyperthermie maligne : nouveautés diagnostiques et cliniques. *Ann Fr Anesth Réanim* 2001 ; 20 : 838-52
5. Payen de la Garanderie J.-F. et al. Hyperthermie maligne anesthésique. EMC-Anesthésie Réanimation 1 (2004) 69–88 doi: 10.1016/S1638-6205(04)00008-X
6. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000; 85: 118–128.
7. Fu ES, Scharf JE, Mangar D, Miller WD. Malignant hyperthermia involving the administration of desflurane. *Can J Anaesth* 1996; 43:687–690.
8. Ducart A, Adnet P, Renaud B, Riou B, Krivosic-Horber R. Malignant hyperthermia during sevoflurane administration. *Anesth Analg* 1995; 80:609–611.
9. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading score to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994;80:771–9.
10. Adnet P, Krivosic-Horber R. Hyperthermie maligne et nouveaux agents halogénés. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000 ; 19 : fi115-fi7.

une observation rapportée par Brossier et al. [3], la suspicion clinique rapide d'une crise fulminante d'HM couplée à l'administration instantanée du dantrolène et une réanimation spécialisée ont permis la résolution d'une crise fulminante de HM à l'isoflurane malgré la présence d'une défaillance multi-viscérale (CIVD, cytolysé hépatique, IRA...) avec comme seule séquelle une atrophie musculaire du mollet droit [3]. Enfin, l'absence de dépistage génétique de l'HM de l'anesthésie et la non-réalisation des tests de référence pour le diagnostic de l'HM de l'anesthésie par des tests in vitro de contracture à l'Halothane et la caféine réalisés une biopsie musculaire au niveau du vaste externe du quadriceps [16], représentaient les principales limites de notre observation. Néanmoins ces tests sont difficilement réalisables en urgence et conservent un intérêt dans la détermination des patients sensible à l'HM [1]. Par ailleurs, une sensibilisation de la famille biologique sur le risque de l'HM fut de mise et un dépistage génétique volontaire fut encouragé. **Conclusion** L'hyperthermie maligne anesthésique malgré sa rareté semble être une réalité sous nos tropiques comme en témoigne notre observation. Par conséquent, elle se doit de demeurer une hantise pour l'anesthésiste qui devrait en tenir compte au cours de la consultation préanesthésique notamment par un questionnaire plus orienté. La nécessité de la création dans notre pays d'un centre de prise en charge de l'hyperthermie maligne anesthésique incluant l'analyse génétique de dépistage s'avère plus que nécessaire. En outre, la disponibilité d'un stock du dantrolène dans chacun des blocs opératoires du pays doit être la norme conformément aux recommandations.

11. **Nelson TE, Lin M, Zapata-Sudo G, Sudo RT.** Dantrolene sodium can increase or attenuate activity of skeletal muscle ryanodine receptor calcium release channel. Clinical implication. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 1368-79.
12. **Recommandations d'Experts pour le Risque d'Hyperthermie Maligne, et al.** Recommandations d'Experts pour le Risque d'Hyperthermie Maligne en Anesthésie Réanimation SFAR — CRC;2013.
13. **Monnier N, Lunardi J.** Biologie de l'hyperthermie maligne : une maladie des canaux calciques du muscle squelettique. *Ann Biol Clin* 2000; 58 : 147-56.
14. **Ball SP, Johnson KJ.** The genetics of malignant hyperthermia. *J Med Genet* 1993; 30:89–93.
15. **Ording H.** Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 1985; 64:700–704
16. **Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, GlahnKPE, Ellis FR, et al.** European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyper-thermia susceptibility. *Br J Anaesth* 2015; 115:531—9, <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aev225>.