

L'HYPERTHERMIE MALIGNNE DE L'ANESTHÉSIE : L'UNE DES EXPRESSIONS DES MYOPATHIES LIÉES AU GÈNE RYR1

Luc Heytens

Départements d'Anesthésiologie, et de Neurologie, Hôpital Universitaire d'Anvers, Wilrijkstraat 10 2650 Edegem, Belgique. Unité de diagnostic et de recherche sur l'hyperthermie maligne & Born-Bunge Stichting, Université d'Anvers. Expert scientifique Norgine SA.

E-mail : luc.heydens@uantwerpen.be

INTRODUCTION

Dès la description du premier cas par Denborough et Lovell en 1960, l'hyperthermie maligne (HM) a été considérée comme une maladie pharmacogénétique du muscle squelettique, transmise selon un mode autosomique dominant, et déclenchée lors d'une anesthésie générale par les halogénés et/ou la succinylcholine. Cette description originale était très précise et chacune de ses caractéristiques - maladie pharmacogénétique du muscle, mode de transmission autosomique dominant, agents déclenchants : halogénés/succinylcholine - a bien résisté à l'épreuve du temps bien qu'il ait fallu plusieurs décennies pour en comprendre les mécanismes.

Dans la première partie du texte nous résumons ce que nous savons avec « certitude » sur l'HM. Dans la deuxième partie seront présentés des aspects nouveaux, voire moins ou insuffisamment connus.

1. LES CLASSIQUES - DONNÉES DE BASE

Il a été démontré que l'origine d'une crise d'HM est la libération accrue de Ca^{++} à partir du réticulum sarcoplasmique, elle-même causée par un dysfonctionnement des canaux calciques - le récepteur de la ryanodine et le récepteur des dihydropyridines [1]. Ce défaut de l'homéostasie calcique est lié à des mutations du gène du récepteur de la ryanodine (RYR1) situé sur le chromosome 19. Ces mutations entraînent une anomalie fonctionnelle de ce canal : le temps d'ouverture en est prolongé, d'où l'excès de calcium. Dans quelques familles des mutations ont été trouvées dans le gène de la sous-unité alpha-1 du récepteur des dihydropyridines (CACNA1S) qui, en association avec le récepteur de la ryanodine, joue un rôle clé dans le couplage entre l'excitation et la contraction du muscle strié

Cet excès de calcium déclenche une cascade d'événements métaboliques dont les principaux symptômes cliniques consistent en une tachycardie, une hypercapnie, une instabilité de la tension artérielle, une acidose - précocement surtout d'origine respiratoire, plus tard mixte - une hyperthermie et une rigidité musculaire. En l'absence de traitement, une crise fulminante peut aboutir à des dommages musculaires irréversibles, et finalement à une défaillance multi-viscérale. Parmi les modifications des paramètres biologiques - et comme preuve de la rhabdomyolyse aiguë - on peut retrouver une myoglobinurie, une élévation importante du taux plasmatique de créatine kinase, et une hyperkaliémie.

Les principaux et surtout les premiers symptômes en soi-même sont peu spécifiques. C'est leur association et plus particulièrement leur caractère inapproprié qui font évoquer le diagnostic. Le diagnostic précoce de la crise HM repose donc en premier lieu sur l'élévation (inappropriée) du CO₂ expiré, qui ne répond pas à l'augmentation de la ventilation-minute.

L'HM demeure un accident très rare (incidence rapportée entre 1/10 000 – 1/250 000 anesthésies générales) mais toujours gravissime car sa morbidité reste étonnamment élevée, c'est-à-dire autour de 20 %, et s'élève à plus de 30 % si le dantrolène n'est pas administré dans les 20 min qui suivent les premiers signes de la crise [2].

L'HM est une maladie familiale, de transmission autosomique dominante. Les chiffres de son incidence sous-estiment la prédisposition génétique réelle à l'hyperthermie maligne dans la population qui serait voisine de 1/10 000. En effet la pénétrance est incomplète ce qui s'exprime entre autres par le fait qu'une partie des individus susceptibles ne développe une crise qu'après plusieurs expositions aux agents déclenchants. Le fait que l'HM de l'anesthésie a une transmission autosomique dominante implique que les membres de la famille au premier degré ont un risque de 50 % d'avoir hérité de la mutation causale de l'HM.

Le traitement d'une crise est actuellement bien défini. Il repose sur l'arrêt immédiat des agents halogénés, l'hyperventilation, le refroidissement et l'administration précoce de dantrolène à une dose initiale de 2,5 mg/kg (à répéter si nécessaire).

En cas de crise d'HM il est également recommandé de rassembler les éléments en faveur du diagnostic (fiche d'anesthésie, mesure des taux sanguins d'enzymes musculaires et myoglobinurie après l'intervention et 12 à 24 heures plus tard) et de bien informer le patient et sa famille. L'évaluation du risque d'HM chez le patient et sa famille font l'objet d'une mise au point standardisée (voir entre autres référentiel SFAR 2013 [3]).

Afin de réaliser une anesthésie chez le patient à risque d'HM les principes essentiels suivants doivent être respectés:

- Exclure l'utilisation des agents halogénés et de la succinylcholine, mais aussi éviter autant que possible d'exposer le patient à des traces d'halogénés (programmation en premier cas, purge du respirateur selon les recommandations du constructeur : en général, pendant 60 min avec un débit de gaz frais de 10 l/min, ôter les évaporateurs du circuit).
- Monitoring de la capnographie et de la température centrale. La prophylaxie par le dantrolène n'est pas indiquée quand on évite d'utiliser les agents déclenchants.

2. MISE EN PERSPECTIVE : ASPECTS NOUVEAUX VOIRE MOINS/INSUFFISAMMENT CONNUS

2.1. TABLEAU FULMINANT DE L'HM

Il s'avère que le tableau « fulminant » de l'HM peranesthésique, c'est-à-dire le tableau d'hypercatabolisme sévère avec hypercapnie, hyperthermie, rigidité et rhabdomyolyse franche devient plutôt rare.

En soi, la grande variabilité d'expressions cliniques n'est pas une découverte récente. Ainsi, en 1989 déjà, Cornet et coll [4] décrivaient cette caractéristique de l'HM dans les Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation sous le titre « Formes cliniques de la crise d'hyperthermie maligne » et expliquaient que ce phénomène est expliqué par la prédisposition génétique du sujet et par la variation de la dose/concentration et de la durée d'exposition à l'agent halogéné utilisé. D'autres facteurs comme un effort physique préalable, le stress lié à un accident et la température ambiante pourraient également influencer la sévérité de la crise.

L'évolution récente vers une présentation plus insidieuse et même tardive [5-7] et donc de diagnostic plus difficile a aussi d'autres raisons :

- Les halogénés « modernes » comme le sévoflurane et le desflurane sont beaucoup moins déclencheurs que l'halothane désormais obsolète.
- La diminution de l'utilisation de la succinylcholine.
- L'effet d'atténuation de certains médicaments : un effet atténuant a été prouvé pour les curares non-dépolarisants, la clonidine et la dexmédetomidine, et probablement pour l'analgésie neuraxiale associée à une anesthésie générale
- La technique de monitoring du CO₂ expiré, omniprésent dans les blocs opératoires aujourd'hui, a fort facilité le dépistage dans les formes frustes. En effet, une augmentation du CO₂ expiré inexpliquée, et difficile à compenser par l'augmentation de la ventilation, est souvent évocatrice de la crise d'HM, surtout si elle est accompagnée par une élévation de la température.

2.2. HETEROGENEITÉ CHROMOSOMIQUE ET ALLELIQUE IMPORTANTE CHEZ L'HOMME

Chez l'homme, l'HM est une maladie pharmacogénétique dominante, mais plus hétérogène d'un point de vue génétique qu'initialement prévu.

Dans le modèle porcin une mutation unique (C > T au nucléotide 1843) a été identifiée dans le locus Hal sur le chromosome 6. Cette mutation a été sélectionnée inconsciemment par les éleveurs car cette mutation augmentait considérablement la masse musculaire. Chez le porc il y a donc un effet fondateur, et une seule mutation est responsable de tous les cas du « Syndrome du Stress Porcin » dont la transmission est autosomique récessive.

Chez l'homme deux gènes différents – le gène du récepteur de la ryanodine (RYR1 - chrom 19q13) et celui de la sous-unité alpha1 du récepteur des dihydro-pyridines (CACN1S - chrom 1q32) – ont été impliqués [8]. En plus, une mutation dans le gène STAC3 a récemment été trouvée dans 5 familles américaines atteintes de « Native American Myopathy », une myopathie rare qui prédispose les membres de la tribu Lumbee à la sensibilité d'HM [9]. Il y a donc preuve d'hétérogénéité chromosomique.

De plus, il y a aussi une importante hétérogénéité allélique. A ce jour, 400 mutations faux-sens de RYR1 (substitution d'un acide aminé par un autre) ont été identifiées après séquençage des 106 exons à partir d'ADN génomique [10].

Ce vaste nombre de « mutations RYR1 » pose un problème important, non seulement dans le sens de la capacité à les détecter, mais surtout parce que toutes ces mutations n'ont pas nécessairement des conséquences fonctionnelles sur le canal calcique. Il existe en effet des simples polymorphismes sans impact fonctionnel, des vraies mutations « causales » et un grand nombre de « variantes dont l'impact n'est pas (encore) connu ». Seules 10 % des mutations découvertes ont été validées comme étant pathologiques par un test fonctionnel. Il en découle qu'en Europe, seulement 50 % des familles cliniquement HMS sont porteuses de mutations reconnues comme pathogènes, les autres 50 % ne le sont pas.

De plus :

- Les résultats obtenus par séquençage de l'ADN diffèrent selon la technique utilisée (analyse de régions ciblées, méthode de Sanger, next generation sequencing) ; il existe des faux-positifs et des faux-négatifs.
- La détection de variations génétiques (single nucléotide variants) - soit des « vrais polymorphismes », soit des « variations ayant un impact inconnu » - de RYR1 et CACNS1S dans une population contrôle est considérable (35,8 % !) [11] ce qui rend l'interprétation des résultats complexe.
- Outre des mutations faux-sens, on a observé :
 - la présence d'un deuxième trait d'HMS dans 5 % des familles [12]
 - des délétions et des duplications [13]
 - des mutations « de novo » [11]
 - la transmission « en bloc » de plusieurs mutations [14]
 - une hétérozygotie composée dans quelques rares familles [14].

Tout cela implique :

- Que la recherche d'une mutation ne peut être initiée que sur une indication clinique claire. C'est-à-dire que les examens de génétique moléculaire ne sont prescrits que dans les cas où la présentation clinique d'un incident périopératoire est fort suggestive d'une crise d'HM.
- Que si une mutation « reconnue causale d'HM » est identifiée, le patient doit être considéré comme étant susceptible à l'HM, mais, si en revanche une telle mutation n'est pas retrouvée, ceci n'exclut pas à 100 % le risque de sensibilité HM. Dans ces cas on doit encore avoir recours aux tests de contracture à l'halothane et à la caféine [15], même s'il est difficile de convaincre les patients.
- Qu'il existe de très nombreuses « variations ayant un impact inconnu » non utilisables à titre diagnostique.
- Que le polymorphisme génétique ne permet donc pas au laboratoire de génétique moléculaire de répondre à une bonne partie des situations, et impose aussi aux généticiens d'inclure une analyse documentée concernant le variant impliqué dans leur compte rendu.

Dans la majorité des familles ce n'est en fait que la combinaison de tests in vitro et de la génétique moléculaire qui permet de conclure.

2.3. L'HM TELLE QUE NOUS EN CONNAISSONS LA PRÉSENTATION CLINIQUE EN ANESTHÉSIE EST « L'EXPRESSION PERANESTHÉSIQUE » D'UNE MYOPATHIE MÉTABOLIQUE « INDUCTIBLE » [16].

Mais au cours des dernières années plusieurs rapports mentionnent des réactions très similaires (hypermétabolisme, hyperthermie, rhabdomyolyse) - et mêmes fatales - à l'HM en dehors de l'anesthésie. Il est devenu évident que les « mutations RYR1 » sont en fait responsables d'un spectre plus large de myopathies aussi bien « congénitales », que « induites ».

2.3.1. LA MYOPATHIE CONGÉNITALE AVEC CORES CENTRAUX (CENTRAL CORE DISEASE – MYOPATHIE À AXES CENTRAUX)

Elle a été la première myopathie congénitale reconnue comme comportant un risque anesthésique majeur. Le déficit musculaire dans cette maladie - caractérisée par la présence histologique particulière de « cores » ou zones dépourvues d'activités oxydatives au centre des fibres - est fort variable : de cas asymptomatiques à une hypotonie létale. L'hypotonie peut être présente dès la naissance ou d'apparition tardive, et n'est pas ou peu progressive. La génétique moléculaire a permis d'identifier plusieurs dizaines de mutations de RYR1, et plus particulièrement dans la partie de la protéine formant le canal transmembranaire. Des mutations à ce niveau entraînent une anomalie fonctionnelle plus importante, c'est-à-dire une fuite permanente de calcium du réticulum sarcoplasmique, ce qui pourrait expliquer les anomalies histologiques.

2.3.2. MYOPATHIE AVEC MULTICORES (MmD)

Il a été impliqué dans 50 % des cas de myopathie avec multicores (MmD), dans la « myopathie avec cores et bâtonnets », et en fait dans toutes les myopathies congénitales structurales. Il est bien clair que même si plus de 20 gènes sont en cause dans les myopathies congénitales, le gène RYR1 est de loin le gène le plus impliqué. Ce qui signifie qu'il y a - sauf dans des cas bien explorés et documentés « non-RYR1 » - un risque considérable d'HM en cas d'exposition aux halogénés.

2.3.3. L'HYPERTHERMIE OU LA RHABDOMYOLYSE D'EFFORT (HME)

C'est un syndrome de survenue particulièrement fréquente en milieu militaire mais aussi lors des épreuves sportives comme les (semi)marathons. L'HME est caractérisée par une hyperthermie progressive et importante, une faiblesse musculaire, des myalgies, enraidissement, une rhabdomyolyse aiguë et des troubles de conscience allant de l'obnubilation au coma profond, et finalement le collapsus cardiovasculaire. Il y a toujours eu deux groupes d'hypothèses en ce qui concerne la physiopathologie : le premier envisage un dépassement des capacités de régulation de la température (température et humidité ambiante augmentées, déperdition hydrique, dysfonctionnement des centres thermorégulateurs hypothalamiques) ; le deuxième considère que le stress mécanique révélerait une anomalie génétique sous-jacente entraînant une thermogénèse excessive.

L'hypothèse d'une cause génétique commune avec l'HM se confirme de plus en plus. Un des premiers rapports sur l'étude systématique de tests de contracture in vitro chez des patients atteints de rhabdomyolyse d'effort démontrait déjà une fréquence considérable (11 sur 12) de tests anormaux [17]. Depuis lors plusieurs cas ont rapporté des mutations du gène RYR1 chez des patients HME. En plus une étude publiée en 2013 dans laquelle a été réalisé le séquençage complet de RYR1 chez 39 familles ayant présenté des épisodes de rhabdomyolyse d'effort a

montré que 14 familles portaient des mutations hétérozygotes dans ce gène [18]. Il est donc bien clair que la présence d'une mutation RYR1 est un facteur de risque pour la survenue d'un HME. C'est pourquoi la rhabdomyolyse à l'effort aussi est, aux moins chez un certain nombre de patients, considérée comme étant une myopathie-RYR1 « inductible ».

Un patient ayant présenté une HME dans le passé est donc à risque non-négligeable d'HM peranesthésique s'il est exposé aux halogénés. Dans ces cas il convient d'explorer de façon détaillée les risques anesthésiques et non-anesthésiques, et la possibilité d'une myopathie sous-jacente.

En ce qui concerne la maladie de Duchenne il y a toujours eu un paradoxe c'est-à-dire :

- Que beaucoup de patients souffrant de cette pathologie ont bénéficié d'une anesthésie à l'halothane (ou autre halogéné) sans problème.
- Que certains ont présenté une rhabdomyolyse aiguë (dans les minutes du début d'administration d'un halogéné), surtout si l'agent halogéné était associé à de la succinylcholine.
- Que d'autres ont présenté une rhabdomyolyse moins fulgurante (urines rouges)
- Que d'autres enfin présentent dans ce contexte une épisode de température élevée sans cause établie.

Ce tableau aigu a longtemps été confondu avec une HM mais à présent on parle de « anesthesia-induced-rhabdomyolysis ». Cette rhabdomyolyse est due à un dérèglement fonctionnel secondaire et d'importance variable du récepteur RYR-1 (S-nitrosylation et bien d'autres « modifications post-transductionnelles »). Ceci pourrait aussi jouer un rôle dans l'HME [19]).

Le message clinique reste le même: il est prudent d'éviter les halogénés et/ou la succinylcholine en cas de maladie de Duchenne établie ou suspectée. Cependant, en cas d'accident aigu, le calcium est nécessaire pour contrecarrer l'hyperkaliémie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Monnier N, Lunardi J. Biologie de l'hyperthermie maligne : une maladie des canaux calciques du muscle squelettique. *Annales de Biologie Clinique* 2000;58:147-56.
- [2] Riazi S, Larach MG, Hu C, Wijeyesundera 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.
- [3] SFAR - CRC 12 septembre 2013. Recommandations d'experts pour le risque d'hyperthermie maligne en anesthésie réanimation.
- [4] Cornet C, Moeller R, Laxenaire MC. Formes cliniques de la crise d'hyperthermie maligne. *Ann Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 1989;8:435-443.
- [5] Barbier M, Lafaye AL, Guerin R, Viguier-Hourcastagnou 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 Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009;28:983-87.
- [6] Le Guen M, Houissa H, Langeron O. Hyperthermie maligne: des événements multiples menant à la crise. *Ann Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2013;32:792-95.
- [7] Heytens L, Forget P, Scholtes JL, Veyckemans F. The changing face of malignant hyperthermia: less fulminant, more insidious. *Anaesth Intensive Care* 2015;43:506-11.
- [8] Robinson R, Anetseder M, Brancadoro V, Van Broeckhoven C, Carsano A, Censier K, Fortunato G, Girard T, Heytens L, Hopkins PM, Jurkat-Rott K, Klingler W, Kozak-Ribbens G, Krivosic R, Monnier N, Nivoche Y, Olthoff D, Rueffert H, Sorrentino V, Tegazzin, Muller CR. Recent advances in the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility : how confident can we be of genetic testing? *Eur J Hum Genet* 2003;4:342-348.

- [9] Horstick E, Linsley J, Dowling JJ, Hauser MA, McDonald K, Ashley-Koch A, Saint-Amant L, Satish A, Cui WW, Zhou W, Sprague SM, Stamm DS, Powell CM, Speer MC, Franzini-Armstrong C, Hirata H, Kuwada JY. Stac3 is a component of the excitation-contraction coupling machinery and mutated in Native American Myopathy. *Nat Comm* 2013;4:1952-64.
- [10] Stowell MK. DNA testing for malignant hyperthermia: the reality and the dream. *Anesth Analg* 2014;118:397-406.
- [11] Kim JH, Jarvik GP, Browning BL, Rajagopalan R, Gordon AS, Rieder MJ, Robertson PD, Nickerson D, Fisher NA, Hopkins PM. Exome sequencing reveals novel rare variants in the ryanodine receptor and calcium channel genes in malignant hyperthermia families. *Anesthesiology* 2013;119:1054-1065.
- [12] Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, Kozak-Ribbens G, Nivoche Y, Adnet P, Reyford H, Lunardi J. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 2002;97:1067-74.
- [13] Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:93-120.
- [14] Kraeva N, Heytens L, Jungbluth H, Treves S, Voermans N, Kamsteeg E, Ceuterick-de Groote C, Baets J, Riaz S. Compound RYR1 heterozygosity resulting in a complex phenotype of malignant hyperthermia susceptibility and a core myopathy. *Neuromusc Disord* 2015;7:567-76.
- [15] Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KPE, Ellis FR, Müller CR, Urwyler A. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Brit J Anaesth* 2015;115:531-39.
- [16] Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K; Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:21-31.
- [17] Wappler F, Fiege M, Steinfath M, Agarwal K, Scholz J, Singh S, Matschke J, Schulte am Esch J. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology* 2001;94:95-100.
- [18] Dlamini N, Voermans NC, Lillis S, Stewart K, Kamsteeg EJ, Drost G, Quinlivan R, Snoeck M, Norwood F, Radunovic A, Straub V, Roberts M, Vrancken AF, van der Pol WL, de Coo RI, Manzur AY, Yau S, Abbs S, King A, Lammens M, Hopkins PM, Mohammed S, Treves S, Muntoni F, Wraige E, Davis MR, van Engelen B, Jungbluth H. Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscul Disord*. 2013;23:540-48.
- [19] Durham WJ, Aracena-Parks P, Long C, Rossi AE, Goonasekera SA, Boncompagni S, Galvan DL, Gilman CP, Baker MR, Shirokova N, Protasi F, Dirksen R, Hamilton SL. RyR1 S-nitrosylation underlies environmental heat stroke and sudden death in Y522S RyR1 knockin mice. *Cell* 2008;133:53-65.