

UNIVERSITÉ DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTÉ  
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG  
Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Hyperthermie Maligne : mythe ou réalité ?  
Incidence de la crise d'hyperthermie  
maligne et caractéristiques des probands à  
partir de la cohorte lilloise.**

Présentée et soutenue publiquement le 28 Janvier 2021  
à 16:00 au pôle formation

**Par Félicien MAHIET**

---

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Docteur Serge DALMAS

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Anne-Frédérique DALMAS-LAURENT

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sigles

<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>ATIH</b>	Agence Technique de l'Information Hospitalière
<b>CCAM</b>	Classification Commune des Actes Médicaux
<b>CIM</b>	Classification Internationale des Maladies
<b>CMD</b>	Catégorie Majeure de Diagnostic
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>CPK</b>	<i>Creatine PhosphoKinase</i>
<b>DGF</b>	Dotation Globale de Fonctionnement
<b>DHRP</b>	<i>Dihydropyridine Receptor</i>
<b>DIM</b>	Département de l'Information Médicale
<b>DMI</b>	Dispositifs Médicaux Implantables
<b>DMS</b>	Durée Moyenne de Séjour
<b>DP</b>	Diagnostic Principal
<b>EMHG</b>	<i>European Malignant Hyperthermia Group</i>
<b>FETCO2</b>	Fraction Télé-Expiratoire en CO2
<b>GHM</b>	Groupe Homogène de Malades
<b>GHS</b>	Groupe Homogène de Séjours

<b>HM</b>	Hyperthermie Maligne
<b>HMS</b>	Sensible à l'Hyperthermie Maligne
<b>ICD10</b>	<i>International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision</i> (voir CIM10)
<b>IGS2</b>	Indice de Gravité Simplifié, deuxième version
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>MCO</b>	Médecine Chirurgie Obstétrique (= court séjour)
<b>MIGAC</b>	Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OQN</b>	Objectif Quantifié National
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>RSA</b>	Résumé de Sortie Anonymisé
<b>RSS</b>	Résumé de Sortie Standardisé
<b>SSR</b>	Soins de Suite et de Réadaptation (= moyen séjour)
<b>TAA, T2A</b>	Tarification A l'Activité
<b>UM</b>	Unité Médicale
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

# Sommaire

## Table des matières

<b>Avertissement</b> .....	<b>2</b>
<b>Sigles</b> .....	<b>3</b>
<b>Sommaire</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>Matériel et méthodes</b> .....	<b>12</b>
1. Design de l'étude .....	<b>12</b>
2. Définition du Proband .....	<b>13</b>
3. Le Clinical Grading Scale – CGS .....	<b>13</b>
4. Inclusion et non-inclusion.....	<b>13</b>
5. Définition de l'incidence .....	<b>14</b>
6. Caractéristiques des probands .....	<b>15</b>
7. Analyse statistique .....	<b>15</b>
8. Cadre réglementaire .....	<b>16</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>17</b>
1. Calcul de l'Incidence de la crise d'hyperthermie maligne.....	<b>18</b>
2. Caractéristiques des probands .....	<b>18</b>
3. Nombre de probands.....	<b>19</b>
4. Sexe.....	<b>19</b>
5. Âge.....	<b>20</b>
6. Protocole Anesthésique .....	<b>21</b>
7. Type d'agent halogéné.....	<b>22</b>
8. Premier signe clinique .....	<b>23</b>
9. Taux de CPK .....	<b>24</b>
10. Clinical Grading Scale (CGS) ou Score de LARACH. ....	<b>25</b>
11. Dantrolène .....	<b>26</b>
12. Mortalité .....	<b>27</b>
13. Caractéristiques globales .....	<b>27</b>
14. Analyse des données .....	<b>29</b>

<b>Discussion.....</b>	<b>31</b>
<b>Liste des tables .....</b>	<b>41</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>42</b>
<b>Références.....</b>	<b>43</b>
<b>Annexe 1 .....</b>	<b>46</b>
<b>Annexe 2.....</b>	<b>47</b>
<b>Annexe 3.....</b>	<b>48</b>

# Hyperthermie Maligne : Mythe ou réalité ? Incidence de la crise d'hyperthermie maligne et caractéristiques des probands à partir de la cohorte lilloise.

**F. MAHIET** <sup>(1)</sup>. **A.F. DALMAS** <sup>(1-2)</sup>. <sup>(1)</sup> *Clinique Anesthésie-Réanimation. Centre hospitalo-universitaire de Lille. FRANCE.* <sup>(2)</sup> *Unité d'hyperthermie maligne, Centre des maladies neuromusculaires rares.*

**Introduction** : L'hyperthermie maligne (HM) est une pathologie autosomique dominante rare mais potentiellement létale, survenant au décours d'une anesthésie générale. Alors que la prévalence d'un allèle pathogène pour la sensibilité HM est estimée à 1/3000 en France, l'incidence actuelle de HM en France demeure inconnue et variable selon les pays. La but de cette étude était de déterminer l'incidence de HM en France et d'étudier les caractéristiques des patients suspects d'une crise HM.

**Matériel et méthode** : Nous avons utilisé la base de données lilloise, centre principal de référence en France de conseil et de diagnostic de l'HM. Les données ont été collectées de 1964 à 2019. Tous les patients suspects d'une crise HM étaient inclus. Les patients atteints de myopathie, les HM ou rhabdomyolyses d'effort, les élévations chroniques de CPK étaient exclus. L'âge, le sexe, le protocole anesthésique, les signes cliniques, le taux de CPK, l'utilisation de Dantrolène et la survie ont été étudiés en fonction du temps. Le Clinical Grading Scale (CGS), a été calculé pour chaque proband.

**Résultats** : 345 probands ont été inclus. L'incidence calculée en 2018 était de 1,29/Million d'anesthésies (1 : 775 000). Les probands étaient principalement des hommes jeunes. Les formes frustres représentaient 70% des crises. L'hypercapnie et la tachycardie étaient les signes les plus précoces. Le Dantrolène était utilisé dans 45% des cas, mais dans plus de 80% des cas dans les formes très symptomatiques. Un diagnostic de sensibilité à HM a été retenu chez 42,7% des probands. Le taux de mortalité actuel est estimé à 6,7%. Les patients décédés étaient significativement plus nombreux dans le groupe Halogénés + Succinylcholine par rapport au groupe Halogénés seuls ( $p = 0,0012$ ).

**Conclusion** : Cette étude est la première étude française sur l'incidence de la crise HM. L'incidence y est plus faible que celle de nombreuses études. La mortalité due à HM est faible mais les crises HM restent une réalité. Les recommandations du traitement de la crise HM rédigées par les experts de l'HM en France sont éditées et diffusées par la SFAR. Le dépistage des patients à risque HM reste indispensable par des centres experts HM.

**Mots clés** : « hyperthermie maligne », « Incidence », « France », « survie »

# INTRODUCTION

La crise d'hyperthermie maligne (HM) est un événement rare et un ancien adage dit, qu'en moyenne, un anesthésiste y sera confronté une seule fois au cours de sa carrière.

La faible incidence de la crise d'hyperthermie maligne participe à rendre cette pathologie d'autant plus dangereuse par sa méconnaissance. Cela peut avoir de graves conséquences dues à un retard de diagnostic et de traitement.

La détection précoce de signes aspécifiques, au décours d'une anesthésie générale utilisant des agents déclenchants, mais dont l'association doit alerter sur une crise HM, peut grever le pronostic de celle-ci. Dans ce but, les sociétés savantes se sont appliquées à effectuer un travail de remémoration régulier depuis plusieurs années à l'aide de cas cliniques, d'articles et de recommandations [1]. Ceci, dans le but de maintenir la vigilance des équipes médicales et paramédicales.

C'est avec l'apparition de l'Halothane que des cas cliniques sont évoqués dans la littérature internationale dans les années 1960, en premier par Denborough à Melbourne [2], mettant en évidence le caractère génétique autosomique dominant de la sensibilité HM, ainsi que par Kalow et Gordon au Canada [3].

En France, des événements très évocateurs sont rapportés en Touraine ainsi qu'en Alsace à la fin des années 1970 [4,5]. Le premier symposium international sur l'Hyperthermie maligne sera organisé à Toronto en 1971 et Richard F. Ellis y présente le test de contracture musculaire à l'Halothane après biopsie musculaire, qui permettra de faire le diagnostic paraclinique de la sensibilité à l'hyperthermie maligne.[6]

L'HM est secondaire à une dérégulation du couple excitation-contraction, au sein de la fibre musculaire striée squelettique entraînant un relargage massif du calcium contenu dans le Réticulum Sarcoplasmique (RS) générant une contraction musculaire permanente par ouverture anormale en présence d'un agent anesthésique halogéné et/ou d'un curare dépolarisant. L'activité musculaire devient continue et intense qui entraîne un dégagement de chaleur pouvant aller jusqu'à l'hyperthermie [7].

Il existe une grande variété de présentation clinique. Les signes les plus précoces sont l'hypercapnie, la tachycardie sinusale, le spasme des Masséters et seulement après l'hyperthermie [8]. Mais elle doit être évoquée devant toute association de signes d'hypermétabolisme, au décours d'une anesthésie générale avec utilisation d'agents halogénés et / ou de curares dépolarisants. La crise d'HM représente une urgence vitale. Le délai entre l'apparition des premiers signes et l'induction anesthésique peut être très variable, de quelques minutes à plusieurs heures.

L'hypermétabolisme musculaire très intense et prolongé est responsable d'une souffrance puis d'une lyse des cellules musculaires. On observe alors rapidement une augmentation du taux sanguin des produits de cette lyse musculaire avec une hyperkaliémie, une myoglobulinémie et myoglobulinurie, puis une augmentation des CPK (Créatine Phosphokinase) entre 12 et 24 heures après le début de la crise.

En l'absence d'arrêt de l'exposition aux halogénés et de traitement, cela conduira à l'épuisement du métabolisme aérobie, l'utilisation du métabolisme anaérobie avec production de lactates, et à l'apparition d'une acidose mixte.

Depuis plus de 30 ans, le gold standard du diagnostic de la sensibilité à l'hyperthermie maligne (MHS) est la mesure de la contraction in vitro d'un fragment musculaire

par biopsie sur muscle frais, exposée à différentes concentrations de caféine et d'Halothane. Le gène RYR1 a été le premier gène identifié comme étant responsable de HM, en 1990 [9]. A ce jour, 48 mutations de ce gène sont reconnues comme pathogènes par l'EMHG (European Malignant Hyperthermia Group). La mutation du canal Calcique RYR1 est la mutation la plus fréquemment responsable de la sensibilité HM. Plusieurs autres mutations dont l'implication reste plus rare, ont également été identifiées sur le gène CACNA1S [10], codant pour la sous unité alpha1 du DHRP (dihydropyridine receptor) ainsi que sur le gène STAC3.

Du fait de la transmission autosomique dominante et de la diversité génétique, l'épidémiologie de l'hyperthermie maligne est très variable entre les différentes populations, ainsi, l'incidence varie entre 1 : 16 000 et 1 : 100 000 [11,12].

Même si la mortalité a grandement diminué depuis les années 1970, grâce à la meilleure connaissance de la physiopathologie de cette maladie, à l'étude des familles à risque, à l'éviction des éléments déclenchants pour les patients à risque, elle reste encore élevée puisqu'elle atteint 10% dans des publications récentes nord-américaines [13].

Le centre lillois a été ouvert en 1977. Il est le premier centre français de diagnostic et de dépistage pour l'hyperthermie maligne. Il assure le diagnostic et le suivi de 450 familles en France et de pays frontaliers. Même si des chiffres sur l'incidence de HM ont été estimés dans certains pays européens ou nord-américains, il n'existe aucune donnée concernant la population française.

En utilisant la cohorte lilloise regroupant des patients de toute la France, présentant une sensibilité HM de 1970 à nos jours, notre objectif principal était d'estimer l'incidence actuelle de l'Hyperthermie Maligne en France.

Notre objectif secondaire était de décrire les principales caractéristiques cliniques des patients de la cohorte ayant présenté une crise HM. Les cas décrits sont ceux déclarés au centre HM de Lille, en fonction du temps, depuis l'ouverture du centre jusqu'à 2020.

# Matériel et méthodes

## 1. Design de l'étude

L'étude se présente sous forme d'une cohorte rétrospective monocentrique, à partir de la base de données de l'unité de diagnostic et de recherche de l'hyperthermie maligne, pôle d'Anesthésie-Réanimation et du Centre des maladies rares neuromusculaires du CHU de Lille.

La base de données du centre HM recense tous les patients fortement suspects d'avoir présenté une crise HM. Elle recense également tous les patients ayant présenté une hyperthermie d'effort ou une rhabdomyolyse post-anesthésique ou d'effort, une élévation chronique des CPK, ou une myopathie à risque HM.

Tous les patients ont été intégrés dans la base de données après avis médical du centre référent HM : soit par une forte probabilité de sensibilité HM sur l'expertise des données cliniques et biologiques, soit par un statut HM avéré par des investigations diagnostiques.

Le centre HM de Lille est le plus actif des trois centres français en nombre de patients et de familles HM suivis. Il est le seul à réaliser l'ensemble des missions HM : le conseil pré-anesthésique, le conseil HM, le diagnostic par tests halothane caféine par biopsie musculaire et le prélèvement génétique. Le nombre d'avis HM avec génération de courriers médicaux par le centre HM Lille est de 95 par an en moyenne entre les années 2009 et 2020.

## **2. Définition du Proband**

Un proband est un patient suspect d'une crise d'hyperthermie maligne. Dans le cas d'une suspicion de crise d'hyperthermie maligne, un avis était pris auprès du référent HM lillois. Celui-ci décidait, en fonction de l'anamnèse, la poursuite des investigations ou non.

## **3. Le Clinical Grading Scale – CGS**

M. Larach et son équipe ont développé une classification clinique internationale pour évaluer la probabilité qualitative d'un événement HM en utilisant la méthode Delphi et un panel international de 11 experts [14]. Le score est compris entre 0 et 214. Les probands sont ensuite classés, en fonction de leur score, par intervalles de probabilité clinique allant de 1/presque jamais à 6/presque certain (**Annexe 1 et 2**).

## **4. Inclusion et non-inclusion**

Les patients inclus dans la cohorte devaient être fortement suspects de la survenue d'une crise d'hyperthermie maligne après une anesthésie générale ou une sédation avec des agents déclenchants (agents halogénés et/ou Succinylcholine) entre 1964 et 2019. Ils sont appelés probands dans notre étude.

L'inclusion des probands était réalisée en fonction de l'anamnèse clinico-biologique par le référent HM du centre lillois. Les patients suspects d'hyperthermie maligne d'effort, de rhabdomyolyse d'effort, les patients atteints de myopathie, d'élévation chronique des CPK ont été exclus.

Pour l'analyse des caractéristiques des probands, les patients suspects HM de l'anesthésie dont les données sur l'anesthésie étaient incomplètes ont également été exclus.

## 5. Définition de l'incidence

L'incidence désigne le nombre de nouveaux cas d'une maladie, apparus durant une période de temps donnée. Le calcul de l'incidence de la crise d'hyperthermie maligne en Patient/Année nécessite le nombre de patients ayant présenté une crise HM et le nombre de patients bénéficiant d'une anesthésie générale.

Il n'y aucune donnée officielle du nombre d'anesthésies générales par an en France. Depuis l'apparition de la tarification à l'acte (T2A), les données des établissements de santé sont récoltées par l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation). Nous nous sommes appuyés sur les données de l'ATIH, qui collige les actes techniques de la CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux), dont les actes réalisés sous Anesthésie Générale et/ou Anesthésie Locorégionale. Ceux-ci étaient regroupés par le Code d'activité numéro 4. Certains actes comme l'échographie peropératoire ou l'écho repérage ont été retirés car responsables d'un double codage (**Annexe 3**). Le nombre d'anesthésies générales n'était pas extrapolable des données de la cotation CCAM car celle-ci ne distingue pas ALR ou AG. L'enquête nationale réalisée par l'INSERM en 1996 a permis de préciser à l'époque le pourcentage d'AG, tout acte confondu, à 77% [15]. En rapportant ce pourcentage aux données actuelles, nous avons estimé le nombre d'AG en France pour l'année 2018.

## **6. Caractéristiques des probands**

Nous avons étudié les caractéristiques suivantes et l'évolution de ces données en fonction du temps : l'âge, le sexe, l'utilisation et le type d'agent halogéné et/ou de Succinylcholine, l'utilisation de Dantrolène, la survie après la crise HM, le premier signe clinique apparu en faveur d'une crise HM, le taux de CPK, le statut HM prouvé par des tests halothane-caféine par biopsie musculaire ou par découverte d'une mutation du gène de la protéine RYR1 ou CACNA1S.

Le Clinical Grading Scale ou CGS (**Annexe 1 et 2**) a été calculé pour les probands de 1960 à 2019. Nous avons étudié l'évolution des scores dans le temps.

## **7. Analyse statistique**

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage.

La recherche des facteurs associés au décès a été réalisée à l'aide d'un test du Chi-deux. Les statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## **8. Cadre réglementaire**

Toutes les données utilisées pour cette étude proviennent d'un enregistrement anonymisé reconnu par la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) dans la base de données de l'unité HM de LILLE.

Tous les patients appartiennent à la base de données qui comprend tous les probands ou cas index : 462 patients dont l'histoire clinique est associée à l'hyperthermie maligne. Le consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les sujets de la base de données.

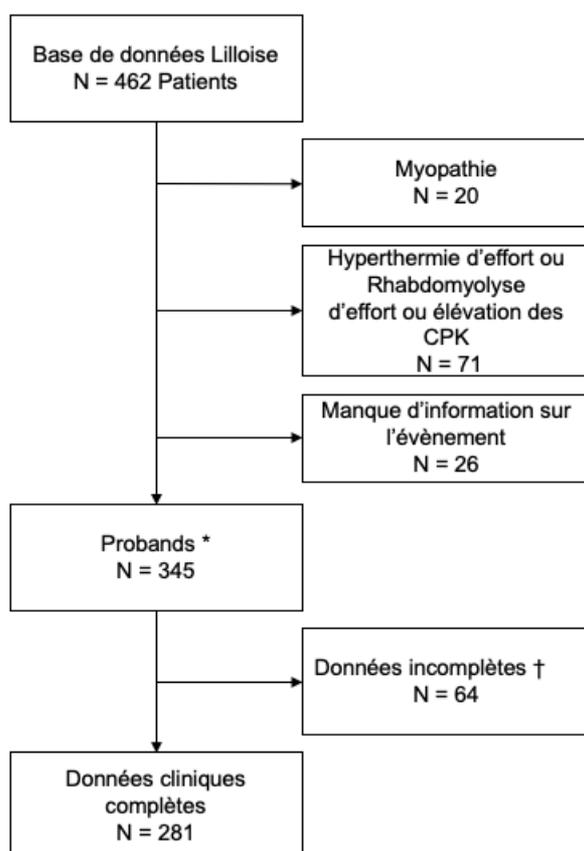
# Résultats

La base de données lilloise regroupait 462 patients (**Figure 1**).

Après exclusion des patients n'ayant pas présentés de crise HM au cours d'une anesthésie (Myopathie, Hyperthermie ou Rhabdomyolyse d'effort, élévation chronique des CPK) ou pour lesquels on ne disposait d'aucune information sur l'évènement, 345 probands de l'anesthésie ont été identifiés de 1964 à 2019.

64 probands ont été exclus de l'analyse descriptive par insuffisance des données.

Au total, 281 probands ont été inclus dans l'analyse.



**Figure 1. Flowchart**

CPK : Créatine PhosphoKinase

\* Tout patient suspect d'une crise d'Hyperthermie maligne de l'anesthésie.

† Manque d'information sur l'utilisation d'Halogénés, de Succinylcholine, de Dantrolène, ou de renseignements clinico-biologiques.

## **1. Calcul de l'Incidence de la crise d'hyperthermie maligne**

D'après les données renseignées par l'ATIH, 8 058 151 actes ont été pratiqués en 2018 sous anesthésie générale et/ou anesthésie locorégionale en France. L'étude conjointe SFAR-Inserm de 1996 recense avec des données précises 7 937 000 anesthésies en France [15]. Le pourcentage d'anesthésies générales était de 77%. En appliquant ce pourcentage, le nombre d'anesthésies générales était estimé à **6 204 800** en 2018. Le nombre de probands identifiés en 2018 était de 8 soit une incidence de **1,29** par million d'anesthésies générales (1 : 775 000).

## **2. Caractéristiques des probands**

Nous avons exploité les données de 281 probands.

Nous avons étudié l'évolution de caractéristiques démographiques, de l'anesthésie, de la crise HM et de son traitement en fonction du temps. Par souci de clarification, nous avons regroupé les années en décennies (1960-1969 incluse, 1970-1979 incluse, etc).

### 3. Nombre de probands

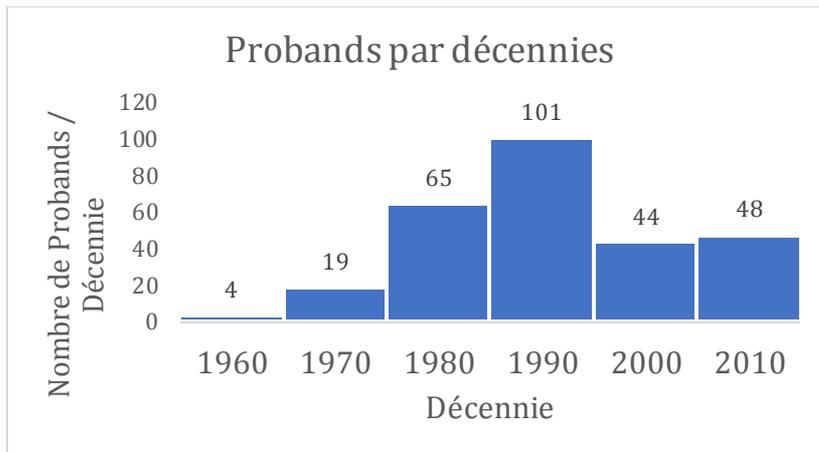


Figure 2. Nombre de nouveaux probands inclus, par décennies.

On constate un nombre important de probands dans les décennies 1980 et 1990, jusqu'à 100 probands. On constate une stabilisation depuis 2000 avec un nombre de probands deux fois moindre.

### 4. Sexe

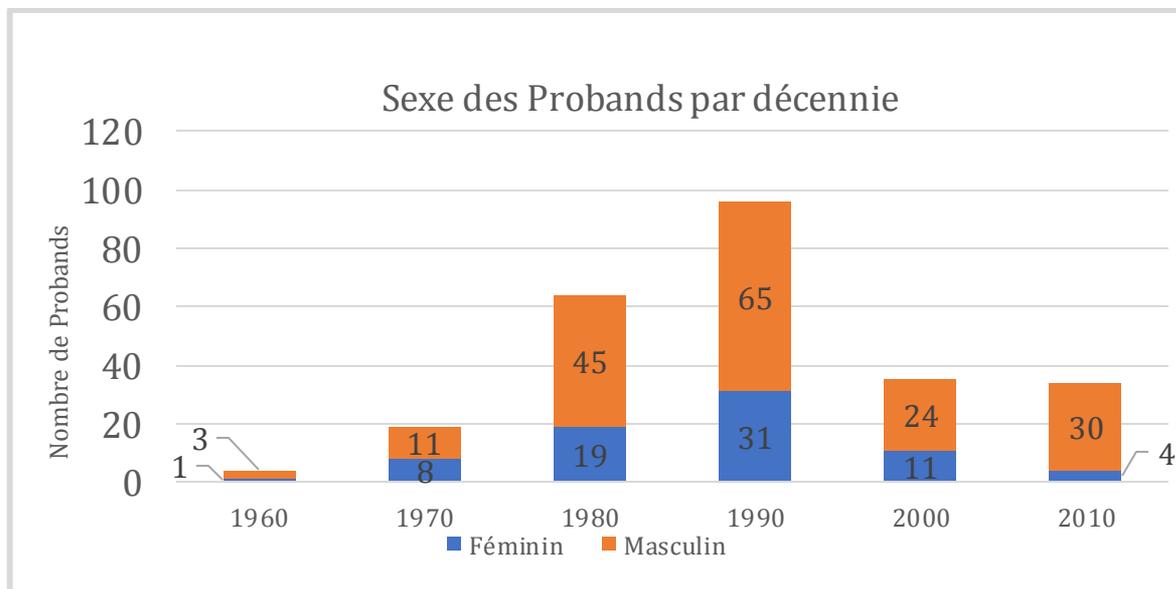
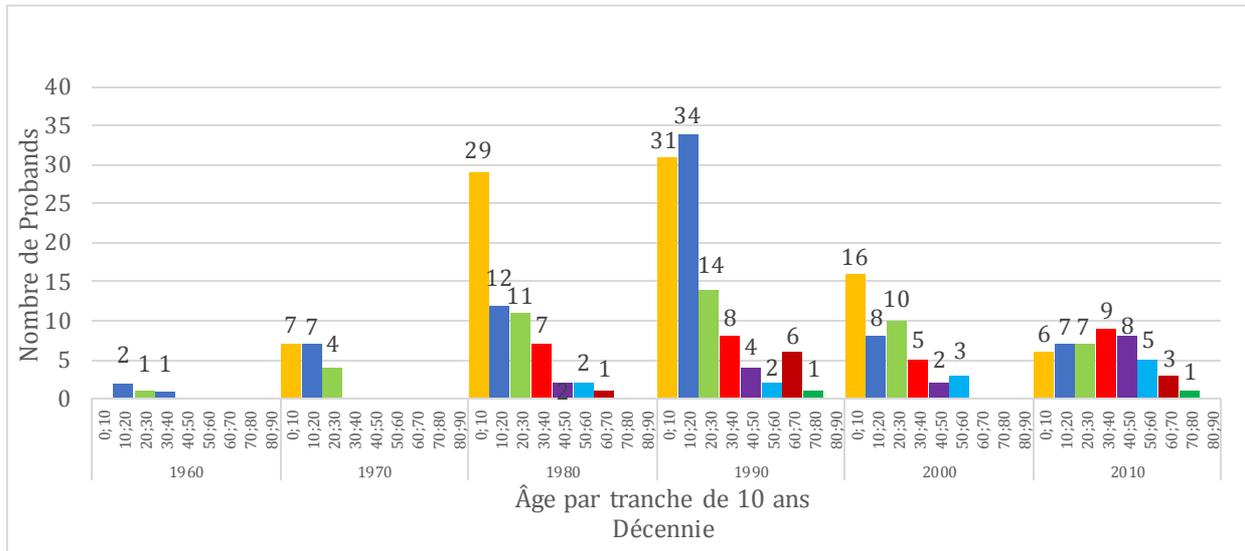


Figure 3. Répartition du sexe des probands, par décennie.

Il existe une nette prédominance masculine chez les probands, quelles que soient les décennies, environ 60 à 70%.

## 5. Âge

La **Figure 4** représente la répartition des probands par tranches d'âge. Pour chaque décennie, les probands étaient répartis en fonction de leur âge, par tranche de 10 ans.

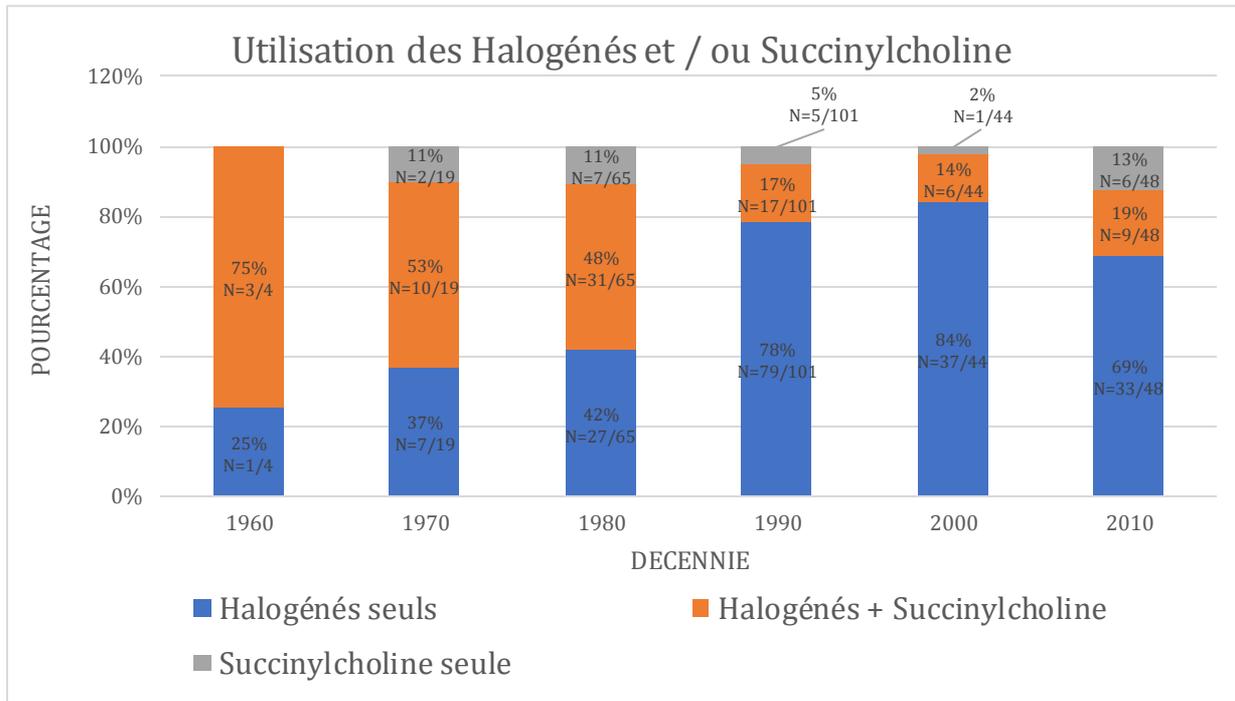


**Figure 4. Répartition des probands par tranches d'âge, pour chaque décennie.**

L'âge médian des probands sur toute la cohorte était de 15 ans. Le plus jeune proband avait moins de 1 an et le plus âgé avait 74 ans. Pour chaque décennie de 1970 à 2010, le nombre de probands âgés de 10 ans ou moins était respectivement de 39% (N=7/18), 45% (N=29/64), 31% (N=31/100), 36% (N=16/44) et 13% (N=6/46). On constate une prédominance des crises HM plutôt dans la première décennie de la vie. On note une nette prédominance des moins de 10 ans entre 1980 et 1990, des moins de 20 ans entre 1990 et 2000. Puis cette différence s'amointrit.

## 6. Protocole Anesthésique

L'utilisation des halogénés et de la succinylcholine chez les probands en fonction du temps a été rapportée dans la **Figure 5**.



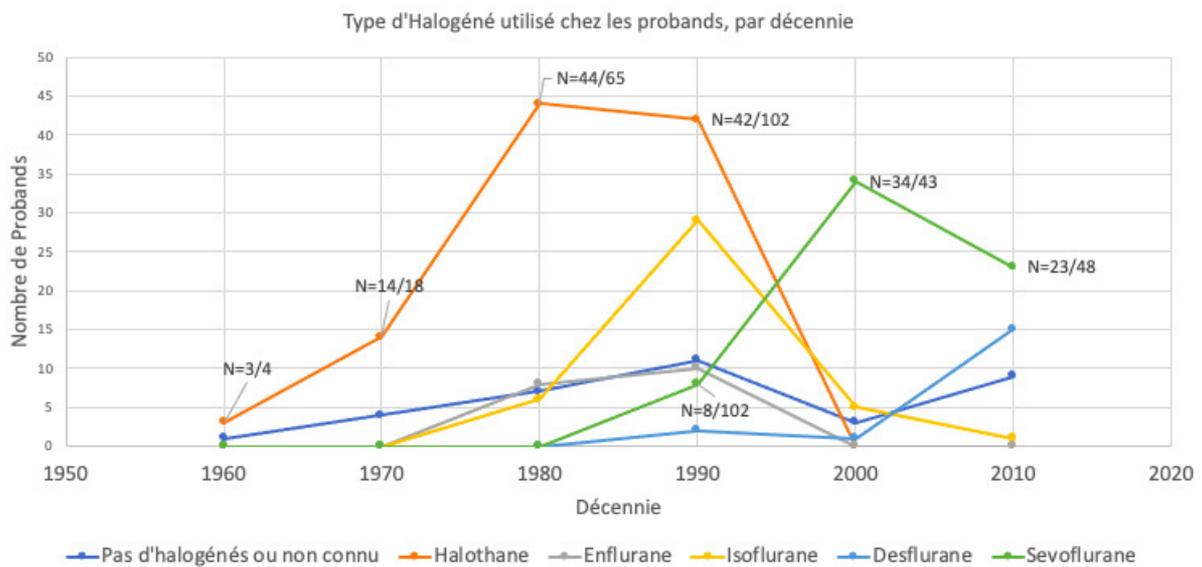
*Figure 5. Répartition de l'utilisation d'Halogénés seuls, en association avec de la Succinylcholine ou de la Succinylcholine seule, chez les probands et par décennies.*

On remarque une nette augmentation de l'utilisation d'agents halogénés seuls depuis les années 1980, 37%(N=7/19) des cas entre 1970 et 1980 contre 84% (N=37/44) entre 2000 et 2010.

L'utilisation de la succinylcholine associée aux Halogénés a beaucoup évolué chez les probands puisqu'elle était rapportée dans 53% (N=10/19) entre 1970 et 1980 contre 14% (N=6/44) dans les années 2000.

On retrouve l'utilisation de succinylcholine seule pour certains probands, cela correspond aux patients présentant un spasme des masséters, qui est un signe prédictif fort de sensibilité à l'hyperthermie maligne.

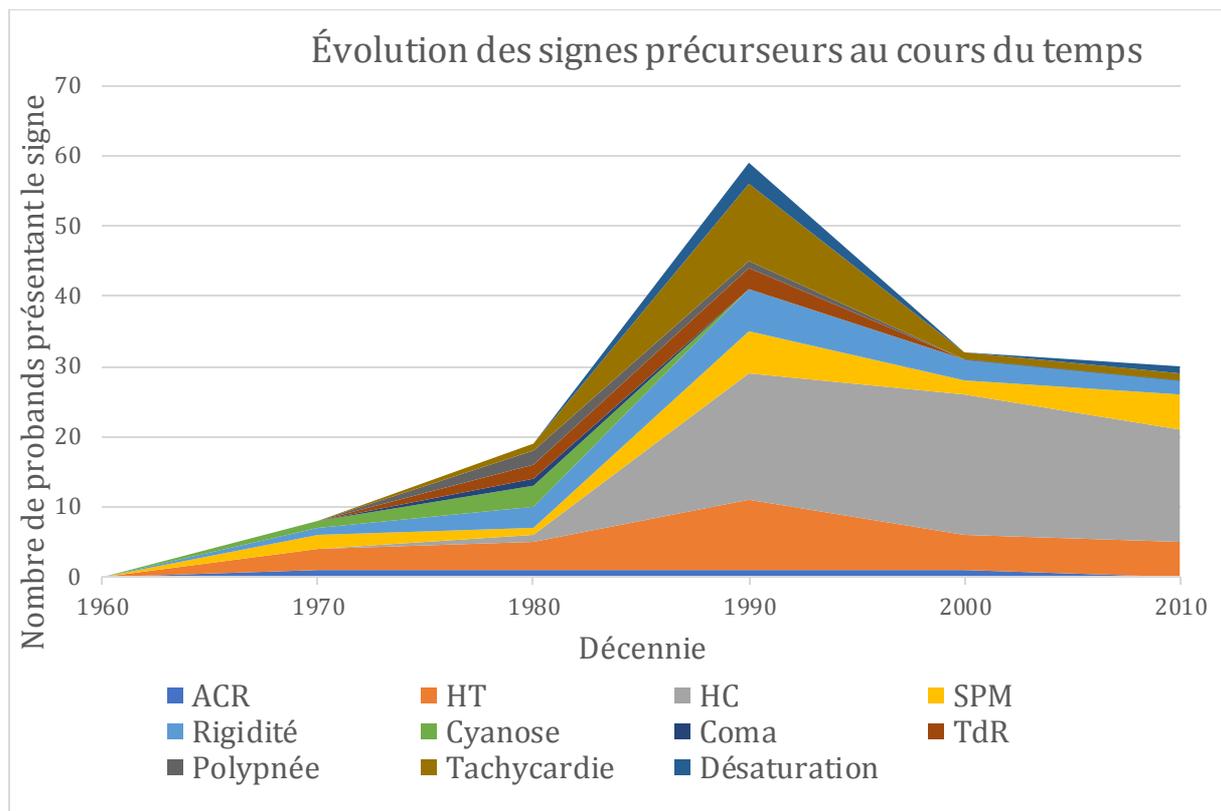
## 7. Type d'agent halogéné



*Figure 6. Type d'agent halogéné utilisé chez les probands, par décennies.*

L'Halothane était majoritairement retrouvé comme agent halogéné utilisé chez les probands avant 2000, N=44/65 (68%) de 1980 à 1990, et N=42/102 (41%) de 1990 à 2000. Il n'a été responsable d'aucune crise HM après l'année 2000 suite à un changement des pratiques. Le Sevoflurane est l'agent halogéné le plus retrouvé chez les probands après 2000. N=34/43 (79%) de 2000 à 2010 et N=23/48 (48%) de 2010 à 2019.

## 8. Premier signe clinique



*Figure 7. Évolution du premier signe clinique au cours du temps.*

L'épaisseur de chaque couche représente le nombre de probands ayant présenté ce signe comme premier signe clinique, inaugural de la crise.

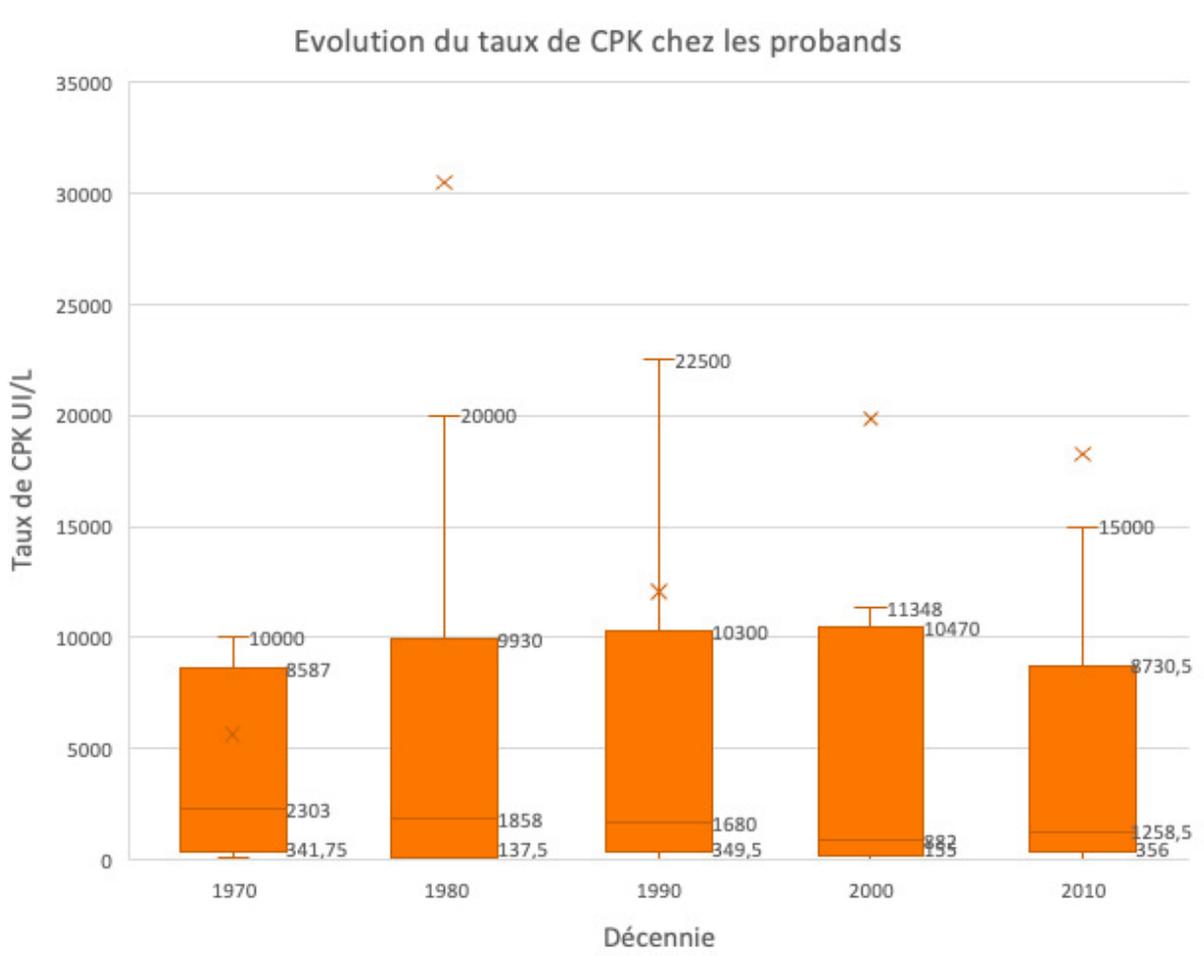
ACR = Arrêt Cardio-respiratoire ; HT = Hyperthermie ; HC = Hypercapnie ; SPM = Spasme des masseters ; TdR = Trouble du rythme ;

La **figure 7** rapporte le premier signe d'alerte de la crise HM pour chaque proband.

A partir de 1980, le premier signe clinique est l'hypercapnie, parallèlement à l'avènement des capnographes. Il est aussi le signe clinique le plus précoce avec respectivement 31% (N=18/59), 63% (N=20/32) et 53% (N=16/30) des cas pour les années 1990-1999, 2000-2009 et 2010-2019. Les deux autres signes, à moindre degré, dans les deux dernières décennies sont la tachycardie et l'hyperthermie. La cyanose et la rigidité globale sont exceptionnelles.

Dans notre cohorte, 5 patients sont décédés à la suite d'un SPM après exposition à de la succinylcholine sans halogénés.

## 9. Taux de CPK



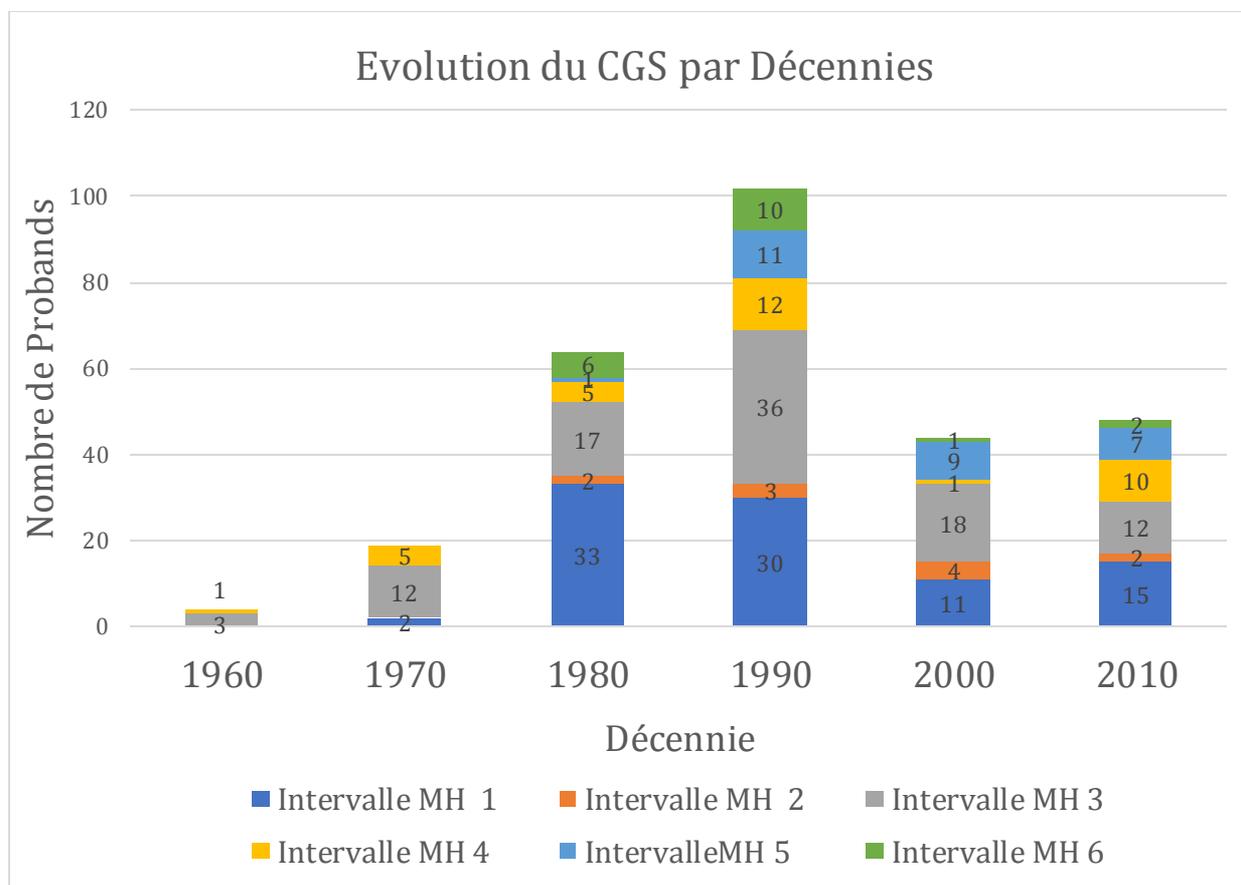
*Figure 8. Évolution du taux de CPK au cours du temps, également par tranches de 10 ans.*

La **Figure 8** ci-dessus illustre l'évolution des taux de CPK lors des crises d'hyperthermie maligne, en fonction du temps. Les taux de CPK des probands ont été représentés sous forme de boîte à moustache. On retrouve des taux très élevés de CPK (>100 000 U/L), sachant que la rhabdomyolyse est considérée comme modérée à sévère au-dessus de 7000 U/L avec un fort risque d'insuffisance rénale aiguë [16]. Un quart des patients (premier quartile) présentant une crise d'hyperthermie maligne

entre 1980 et 2009 présentait un taux de CPK supérieur à 10 000 UI/L témoin de la gravité de la crise HM.

### 10. Clinical Grading Scale (CGS) ou Score de LARACH.

Le CGS a été calculé pour les 281 probands. Les probands ont ensuite été classés en fonction de leur score, par intervalles de probabilité clinique de crise HM, allant de 1/presque jamais à 6/presque certain. La répartition des scores en fonction du temps a ensuite été rapportée dans la **Figure 9**.



**Figure 9. Évolution des scores du Clinical Grading Scale en fonction du temps.**

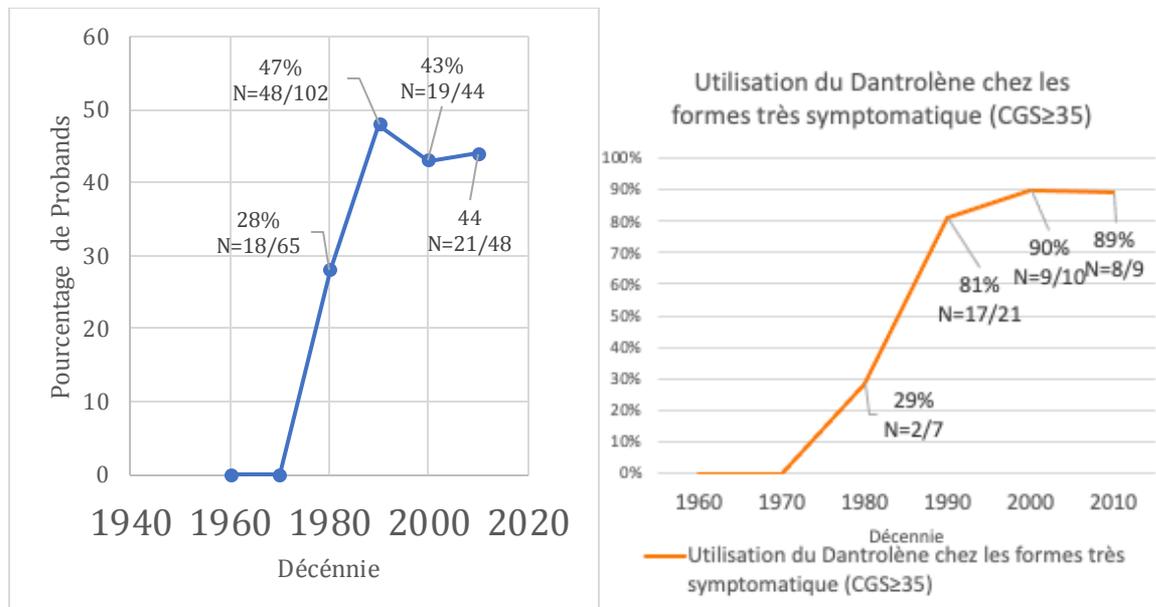
La hauteur de chaque colonne représente le nombre de probands concernés, pour chaque décennie. Chaque couleur correspond à un intervalle de probabilité clinique de sensibilité à l'hyperthermie maligne différent. Les chiffres dans les colonnes correspondent au nombre de probands pour chaque intervalle.

Probabilité : Intervalle MH1 : « Presque jamais », MH2 : « Peu probable », MH3 : « Un peu moins que probable », MH4 : « Un peu plus que probable », MH5 : « Très probable », MH6 : « Presque certain »

Le pourcentage de formes pauci-symptomatiques ou frustrées ( $CGS \leq 3/6$ ), c'est-à-dire lorsque la crise HM n'est « presque jamais », « peu probable » ou « un peu moins que probable » (**Annexe 3**), est quasi constant pour toutes les décennies (1960 à 2019 respectivement de 75%, 74%, 81%, 68%, 74% et 60%).

Il existe toujours des formes graves actuellement. Même après 1990, 20% des tableaux HM ont des scores élevés avec des signes cliniques très évocateurs de crise HM.

## 11. Dantrolène



**Figure 10. (À Gauche). Pourcentage de probands recevant du Dantrolène lors de la crise HM.**

**Figure 11. (À Droite). Pourcentage de probands ayant reçus du Dantrolène, parmi ceux ayant fait une crise très symptomatique (Intervalle MH 5 ou 6 = Score CGS ≥ 35)**

Les premières utilisations du Dantrolène® apparaissent en 1982 dans la cohorte lilloise. Son utilisation dans les crises très symptomatiques est de plus de 80% depuis les années 1990. Depuis 1990, son utilisation rapportée dans les cas suspects d'hyperthermie maligne varie entre 43% et 48%.

## 12. Mortalité

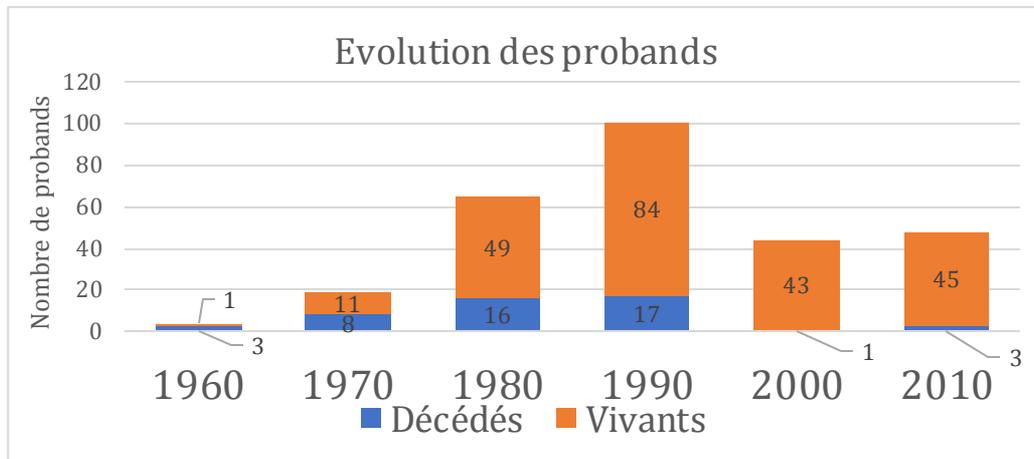


Figure 12. Nombre de probands décédés et vivants, par décennies.

La mortalité au décours d'une crise HM a été décrite dans la figure 13. On remarque que le taux de mortalité a fortement diminué depuis 2000 avec des taux à 2,3% (N=1/43) entre 2000 et 2010, et 6,7% (N=3/45) entre 2010 et 2019, contre 16,8% (N=17/101) entre 1990 et 2000.

## 13. Caractéristiques globales

Le **Tableau 1** regroupe les principales caractéristiques de l'ensemble des probands. Le diagnostic de la sensibilité HM était réalisé dans 18% des cas (N=51/281) par IVCT, et dans 10,3% (N=29/281) des cas par la présence d'une mutation au dépistage génétique. Un diagnostic était obtenu par des apparentés positifs pour le reste des probands diagnostiqués HMS (Sensibles à l'hyperthermie maligne), soit 14,2% (N=40/281). Le statut HMS était donc prouvé dans 42,7% des cas (N=120/281).

Démographie	Nombre	Pourcentage (N=Nombre/281)
Sexe Masculin	189 (67%)	67%
Age, médiane [IQR]	15 [7 ; 30]	
Type d'Halogéné		
Halogéné non connu	14	5%
Pas d'halogéné utilisé	21	7,5%
Halothane	104	37%
Enflurane	18	6%
Isoflurane	41	15%
Desflurane	18	6%
Sevoflurane	65	23%
Succinylcholine	97	35%
CGS > 20		
[20-34] Un peu plus que probable	34	12%
[35-49] Très probable	28	10%
>50 Presque certain	20	7%
Dantrolène	126	45%
Dépistage		
IVCT +	51	18%
IVCT -	51	18%
IVCT non fait	179	64%
Mutation		
Mutation +	48	17%
Mutation -	62	22%
Mutation non recherchée	171	61%
Sensibilité HM		
HMS	120	
Diagnostic par IVCT +	51	43% (N=51/120)
Diagnostic par Mutation +	29	24%(N=29/120)
Diagnostic par apparentés	40	33%(N=40/120)

**Tableau 1. Caractéristiques de l'ensemble des probands sur la démographie, le protocole anesthésique, le score CGS, le Dantrolène et le moyen diagnostique de la sensibilité HM.**

IQR = Interquartile; CGS = Clinical Grading Scale; IVCT = In Vitro Contracture Test

IVCT + / - = Positifs / Négatifs ; Mutation + / - = Retrouvée / Non retrouvée

## 14. Analyse des données

Les taux de décès des probands ayant été exposés soit aux agents halogénés seuls, soit aux agents halogénés associés avec de la succinylcholine ont été comparés.

De 1964 à 2019, 48 probands sur 281 (17,1%) sont décédés. Parmi eux, 40 avaient reçu soit seulement des Halogénés, soit des Halogénés associés à de la succinylcholine. 19 des probands décédés avaient reçu seulement des Halogénés sur 170 (11,2%), contre 21 décédés ayant reçu Halogénés + Succinylcholine sur 76 (27,6%). L'analyse retrouvait une différence significative entre les deux groupes ( $p=0,0012304$ ). **Tableau 2.**

Dans notre analyse, le nombre de probands décédés ayant reçu de la succinylcholine en association avec des agents Halogénés, était significativement plus élevé que dans le groupe Halogénés seuls (au risque alpha de 5%).

Probabilité de Décès chez les probands exposés aux Halogénés + Succinylcholine, comparée à Halogénés seuls			
Succinylcholine	Évolution		
Fréquence Pourcentage	0	1	Total
0	19 7,7%	151 61,4%	170 69,1%
1	21 8,5%	55 22,3%	76 30,1%
Total	40 16,2%	206 83,7%	246 100%
Statistiques	Valeur X <sup>2</sup> (Khi carré)		Probabilité
Chi-Square	10,445		<b>0,0012304</b>

**Tableau 2. Probabilité de décès chez les probands exposés aux Halogénés + Succinylcholine, comparée à Halogénés seuls**

Évolution : 0 = Décès / 1 = Survie ; Succinylcholine : 0 = Non exposés ; 1 = Exposés

Sur la même période, 25 probands décédés ont bénéficié d'un diagnostic génétique à la recherche d'une mutation. On retrouvait une mutation causale chez 17 (68%) de ces probands et 8 (32%) sans mutation retrouvée. **Tableau 3.**

L'analyse ne retrouvait pas de différence significative ( $p=0,0733$ ).

Survie en fonction de la présence d'une mutation ou non			
Mutation	Évolution		
Fréquence Pourcentage	0	1	Total
0	8 7.2%	45 40.5%	53 47.7%
1	17 15.3%	41 36.9%	58 52.2%
Total	25 22.5%	86 77.5%	111 100.00

Statistiques	Valeur	Probabilité	
Chi-Square	3.2073	<b>0.0733</b>	

**Tableau 3. Survie en fonction de la présence ou l'absence d'une mutation.**

Évolution = 0 : Décès / 1 : Survie ; Mutation = 0 : retrouvée ; 1 : non retrouvée

# Discussion

Le centre lillois de diagnostic et de recherche de l'hyperthermie maligne constitue le principal centre de référence sur l'hyperthermie maligne en France. Il met à disposition toutes les missions HM : conseil HM, conseil anesthésique et HM, diagnostic par IVCT et prélèvement génétique. Il regroupe aussi le plus grand nombre de patients et familles, suivis dans l'ensemble de la France et aussi de pays frontaliers. Ces données sont répertoriées dans une base de données de 1964 à 2020, soit une période de 56 ans. Deux autres centres de référence HM sont faiblement actifs en France et ne remplissent pas toutes les missions HM (Paris et Marseille). Leur activité exacte n'est pas connue.

Les pratiques anesthésiques et les agents halogénés, les indications de la succinylcholine, le monitoring de l'anesthésie, le traitement de la crise HM et son diagnostic ont beaucoup évolué au cours du temps. Nous avons analysé cette évolution temporelle et cherché à savoir si l'hyperthermie maligne reste toujours un risque anesthésique réel ou est devenu un mythe.

Nous avons calculé l'incidence d'une crise HM au sein de notre population en 2018, d'après le nombre de probands répertoriés dans notre base de données. Celle-ci était estimée à **1,29** par million d'anesthésies générales (1 : 775 000). Il s'agissait bien là de l'incidence de la crise. En effet, afin de rendre nos données comparables à celles d'autres études, nous avons pris en compte tous les patients fortement suspects d'une crise HM, incluant donc certains patients qui se révéleront négatifs à l'IVCT. Cela ne nous permet pas de calculer l'incidence de l'HM mais bien de la crise HM.

Ce choix a été fait en étudiant les protocoles des études publiées réalisant ce calcul [12,17,18]. En effet, nombre de pays ne réalisent pas systématiquement de biopsie musculaire (notamment parce que celle-ci est payante pour le patient) et ne peuvent disposer de chiffres exacts sur la sensibilité à l'HM.

Il n'existe pas d'étude sur l'incidence ni sur la prévalence concernant l'hyperthermie maligne en France. Les études portent essentiellement sur la prévalence et la plupart sont nord-américaines. Celle-ci est estimée entre 0,18 et 2,86 pour 100 000 aux États-Unis, 1,3 pour 100 000 au Japon [12,17–19].

Nous avons calculé l'incidence de la crise HM à partir du nombre de sujets ayant présenté une crise HM, signalés et suivis au centre HM de Lille, et du nombre d'anesthésies générales en France sur une période d'un an. Il n'existe aucune donnée sur le nombre d'anesthésies générales réalisées par an actuellement en France. Méconnaissance due au système de cotation des actes qui privilégie l'acte chirurgical. Le nombre d'anesthésies générales n'a pu être qu'estimé d'après les données extraites par l'ATIH (Agence Technique de l'information sur l'Hospitalisation), pour l'année 2018. La dernière enquête ayant permis une bonne estimation de la proportion d'anesthésies générales date de 1996 avec un pourcentage de 77% toute anesthésie confondue. Nous avons extrapolé ces données à l'année 2018 [15].

Il existe plusieurs biais dans notre calcul de l'incidence pouvant la mésestimer : le nombre d'anesthésies générales est seulement estimé sans données fiables actuelles. Le pourcentage utilisé pour l'approximation est extrait d'une étude française ancienne de 25 ans.

L'incidence pour la crise HM en France était de 1,29 crise HM par million d'anesthésies dans notre étude (1 : 775 000) pour l'année 2018.

Ce résultat est inférieur à celui retrouvé dans d'autres études bien menées, de 10,2 à 13,3 par million d'anesthésies [20], et bien inférieur à d'autres résultats évoqués dans les revues spécialisées, de 1 pour 10 000 anesthésies à 1 pour 250 000 [21], nous faisant évoquer que l'incidence de notre population est probablement sous-estimée. Nous ne disposons que du nombre de probands signalés au centre HM lillois.

345 probands sont recensés dans notre base de données, mais certains ont été exclus par insuffisance de données pouvant participer à la sous-estimation de l'incidence.

En France, la présence d'une mutation en faveur de l'hyperthermie maligne est estimée entre 1 sur 3000 à 10 000 individus représentant un risque génétique élevé[7]. Il y aurait donc possiblement 2000 patients par an, bénéficiant d'une anesthésie générale et possédant la mutation. En raison de la pénétrance incomplète du gène, de la difficulté à définir les réactions bénignes, de la durée d'exposition aux agents halogénés, de l'intervention de facteurs environnementaux et de la prudence désormais apportée par les anesthésistes, il est assez difficile de déterminer l'incidence réelle des réactions liées à HM dans la population générale. Mais tous ces éléments font de la crise HM typique un évènement désormais rare.

Nous avons inclus 281 patients dans l'analyse des caractéristiques des probands. Certaines caractéristiques sont similaires à celles d'autres études comme la prédominance du sexe masculin, le jeune âge de survenue de la crise avec 50% des cas ayant moins de 15 ans [8]. Entre 1990 et 2000, on retrouvait plus de déclaration de probands qu'au cours des autres décennies. Durant cette période l'obligation du capnographe et l'obligation de la disponibilité d'un stock adéquat de Dantrolène au sein du bloc opératoire ont été mis en place [22]. Ces avancées dans le diagnostic,

le dépistage et le traitement expliquent probablement pourquoi on observe une nette diminution des cas après les années 2000. Ces observations étaient cohérentes avec celles retrouvées dans les autres pays [23].

Une fréquence accrue des crises HM chez l'enfant a été retrouvée dans notre cohorte. Cela est cohérent avec la littérature et s'explique notamment par l'importance de l'anesthésie inhalatoire dans cette population [24]. L'utilisation de l'association Halogéné + Succinylcholine pour faciliter les conditions d'intubation était plus fréquente avant les années 2000 et l'utilisation de la succinylcholine a été fortement diminuée après l'alerte émise par la Food And Drug Administration sur son utilisation en 1994 [25–27].

L'halothane était l'agent halogéné exclusif jusque dans les années 1980. Il est resté le chef de file des anesthésiques halogénés, mais son utilisation a diminué depuis le milieu des années 1980. En France il a été remplacé par l'isoflurane, puis rapidement par le desflurane et surtout par le sévoflurane qui a supplanté les autres agents halogénés définitivement dans les années 2000. Dans notre cohorte, le type d'halogéné n'était pas connu pour 14 probands, ils ont été inclus malgré tout car nous savions qu'ils avaient reçu ce facteur déclenchant.

Il est connu que les nouveaux agents halogénés notamment le sévoflurane déclenchent la crise HM moins vite que l'halothane [28]. Même si la physiopathologie de cette différence est mal connue, on sait que l'halothane entraîne une plus grande ouverture des canaux RYR1 chez l'animal et chez l'homme, pouvant donc être responsable de crises plus symptomatiques [29]. Dans notre étude, l'halothane a été

l'agent halogéné le plus pourvoyeur de crises d'Hyperthermie maligne par rapport aux halogénés plus modernes comme le Sevoflurane ou le Desflurane.

L'utilisation de l'halothane a décliné dans les années 1990, avec son utilisation actuellement abandonnée en France en anesthésie humaine et peut être une hypothèse sérieuse à la diminution observée de déclaration des probands à partir de cette période. Les halogénés modernes déclenchant la crise moins rapidement sont aussi responsables de formes plus frustes, rendant le diagnostic moins évident [30].

La succinylcholine est un agent connu pour renforcer et accélérer la crise. Son implication dans les crises HM a été très importante avant les années 1990 puisqu'elle était utilisée dans plus de 50% des protocoles d'induction des probands de la cohorte lilloise. Elle est retrouvée encore actuellement dans 31% (N=15/48) des séquences d'induction chez les probands, soit en association avec des Halogénés (N=9/48) soit lors d'une induction IV (intraveineuse) (N=6/48). Malgré son utilisation plus restreinte actuellement, la succinylcholine reste encore un agent co-inducteur de crises HM parfois sévères ou de spasmes des masséters. On dénombreait d'ailleurs 26 probands sur les 48 décédés qui avaient reçu soit de la Succinylcholine + induction IV (N=5/48), soit Succinylcholine + Halogénés (N=21/48), donc 54% des probands décédés avaient reçu de la Succinylcholine.

L'avènement du capnographe dans les années 1980 a apporté un nouveau signe clinique très précoce et surtout très discriminant de crise HM. C'est actuellement dans notre cohorte le premier signe faisant évoquer la crise. De même, une hypercapnie isolée, sans autre signe HM, est un motif fréquent d'appel au centre de diagnostic HM de Lille. La tachycardie quant à elle, est le deuxième signe le plus fréquent dans notre cohorte, comme dans la littérature, bien qu'aspécifique [1].

Le CGS ou score de Larach reste un score de probabilité clinique et biologique critiqué. Plusieurs études reportent son absence de fiabilité dans le diagnostic d'HM actuellement [31]. Il est utilisé à visée statistique plutôt que diagnostique. Il a été établi à l'époque d'un monitoring per anesthésique limité, et sur l'observation de tableaux de crises HM devenues historiques. Le diagnostic était tardif avec hyperthermie majeure, rigidité globale, urines sombres dues à la rhabdomyolyse. Le monitoring actuel de l'anesthésie, le monitoring de la FETCO<sub>2</sub> (Fraction Télé-expiratoire en CO<sub>2</sub>) et de la température (bien que non constante mais recommandée) permettent de repérer précocement le déclenchement d'une crise avec un retentissement sur les marqueurs biologiques moins importants et donc un total de points moins rentable pour la probabilité du score diagnostique. De plus, l'absence de monitoring systématique de certaines données, comme la température, peuvent tendre à sous-estimer le CGS et le rendre moins pertinent. Le CGS a été calculé chez les probands de notre cohorte avec les valeurs recueillies au cours du bloc opératoire ou lors des 24 heures post opératoires. L'avis auprès du référent HM était parfois secondairement pris et certains éléments du monitoring per ou post opératoire ont pu être omis. Le CGS de nos patients peut donc être également sous-estimé.

Nous avons évalué les taux de CPK chez les probands de notre cohorte. On constate une diminution du taux de CPK sur les dernières décennies, témoin de formes plus frustes ou de diagnostics plus rapides. En effet, la rhabdomyolyse survient essentiellement lors des formes cliniques évoluées, elle n'est pas retrouvée dans les formes pauci-symptomatiques. Néanmoins, avant 2010, des valeurs de CPK > 10 000U/L étaient constatées chez un quart des probands avec certaines valeurs extrêmes (plus haut taux de CPK de la cohorte à 700 000U/L).

Même si actuellement les crises sont moins symptomatiques, la rhabdomyolyse reste une complication de la crise HM bien réelle pouvant avoir de lourdes implications. Le remplissage vasculaire voir l'alcalinisation des urines permet parfois de surseoir à l'épuration extra-rénale, raison pour laquelle il est important de rester systématique sur les dosages postopératoires suite à une crise HM. Le risque de recours à une épuration extra-rénale est important pour des valeurs au-dessus de 16 000 UI/L, aggravant le pronostic vital [16,32].

Le Dantrolène est un myorelaxant dont le mécanisme d'action est encore aujourd'hui mal connu. Il agit par inhibition des mouvements intracellulaires de calcium au niveau du réticulum sarcoplasmique de la cellule musculaire squelettique. Découvert en 1967, sa première utilisation est rapportée chez l'homme en 1975 et les premières utilisations dans notre cohorte en 1982 [33,34]. Depuis l'existence du Dantrolène, son utilisation est rapportée dans notre cohorte dans environ 50% des crises. Une grande majorité des crises HM (>70%) étaient des formes frustrées ou l'arrêt des Halogénés suffisait à stopper la crise. L'utilisation du Dantrolène était de plus de 80% dans les formes cliniques très symptomatiques (CGS  $\geq$  35). Les recommandations sur l'hyperthermie maligne et l'utilisation du Dantrolène semblent donc efficaces, mais il reste encore 20% de formes très symptomatiques n'ayant pas reçu de Dantrolène.

Dans notre cohorte, 42,7% (N=120/281) des probands étaient diagnostiqués HMS, indiquant une bonne sélection des patients lors de l'avis auprès du centre HM.

28,3% (N=80/281) des probands étaient diagnostiqués HMS soit par IVCT soit par un test génétique. 14,2% (N=40/281) des probands étaient diagnostiqués HMS par un dépistage familial, soit parce qu'ils refusaient la biopsie musculaire, soit à cause d'un trop jeune âge ou d'un faible poids pour réaliser la biopsie.

Le diagnostic de la sensibilité à l'hyperthermie maligne chez les apparentés peut être réalisé de la même manière, soit par les IVCT sur biopsie musculaire ou par la recherche d'une mutation. 48 mutations de la protéine RYR1 sont actuellement validées par l'European Malignant Hyperthermia Group (EMHG), et 2 mutations pour la protéine CACNA1S. Mais 165 variants ont été classés comme mutation pathogènes ou probablement pathogènes, dans la littérature et les bases de données génétiques (bases de données clinVar et Human Gene Mutation Database HGMD)[35,36]. Les progrès en génétique permettent la découverte fréquente de nouvelles mutations en faveur de la sensibilité à l'hyperthermie maligne. Pour être définie comme causale, une mutation doit être retrouvée chez plusieurs individus de familles différentes avec des IVCT positifs. L'avantage est bien sûr le caractère moins invasif du dépistage génétique, comparé aux IVCT qui nécessitent une hospitalisation de jour et une anesthésie locorégionale pour la biopsie. Actuellement le dépistage par IVCT reste le gold standard, mais l'amélioration de la connaissance génétique de HM et de la détection des variants pathogènes permettra peut-être à l'avenir un plus large dépistage génétique et une meilleure adhésion au dépistage des sujets apparentés aux probands.

48 des probands de la cohorte lilloise sont décédés au décours d'une crise HM, sur les 281 étudiés. Le taux de mortalité le plus élevé était de 42% (N=8/11) entre 1970 et 1980. Il a progressivement diminué pour être actuellement à 6% (N=3/48) dans notre étude. Aux États-Unis, la mortalité est passée de 80% à la fin des années 1980 à 1,4% début 2000 [37]. Néanmoins, toujours aux États-Unis, certaines études plus récentes montrent une ascension de la mortalité à 9,5% [38]. La mortalité en Grande Bretagne est quant à elle estimée à 4% [39].

Les raisons de cette nouvelle ascension sont probablement multifactorielles, mais le nombre croissant de procédures courtes ou le monitoring (notamment de la température) est très réduit, et la présomption erronée que l'hyperthermie maligne est toujours curable peuvent tendre à l'expliquer. Récemment, des réactions HM, y compris des réactions mortelles, ont été rapportées au Royaume-Uni suite à l'utilisation d'agents d'inhalation pour la sédation ou le traitement de l'asthme dans les unités de soins intensifs. [39]

Le dépistage en consultation d'anesthésie avec un interrogatoire orienté, le dépistage de la sensibilité HM chez les apparentés des patients HMS, la découverte de la biologie moléculaire et l'essor du diagnostic génétique sont les axes de prise en charge les plus modernes. La mise en place des recommandations pour l'HM et l'enseignement obligatoire de l'HM dans le cadre du DESAR a nettement participé à une meilleure connaissance de la prévention (anesthésie sans halogénés, purge des circuits avant le bloc) et du traitement de la crise HM [22,23,40].

## **Conclusion**

L'hyperthermie maligne reste une réalité bien actuelle auquel tout anesthésiste peut être confronté au cours de sa carrière. Les signes cliniques sont aspécifiques et la rapidité de détection et de traitement est primordiale. Même si son incidence est faible et les formes plus frustes qu'auparavant, l'absence de diagnostic d'une crise HM peut avoir des conséquences fatales.

Notre cohorte nous a permis d'évaluer une incidence à 1,29 crise par Million d'anesthésie générale (1 : 775 000), calcul qui n'avait jamais été réalisé sur la

population française. Les caractéristiques des probands de notre cohorte rejoignent celle d'autres cohortes étrangères (prédominance du sexe masculin, du jeune âge, plus de crise à l'Halothane, faible apport clinique du CGS, importance du capnographe, majoration des formes frustres sur les dernières décennies).

Les recommandations publiées par les sociétés savantes, notamment en anesthésie-réanimation ont permis une nette diminution de la mortalité, le taux de mortalité sur 10 ans entre 2010-2020 était de 3/48 (6,7%), rendant celle-ci presque anecdotique en France. Il semblerait toutefois qu'une recrudescence de la mortalité soit constatée au cours des dernières années dans certains pays.

Les IVCT puis les tests génétiques par biologie moléculaire ont permis de mieux cibler les familles à risques. La génétique constitue probablement, bien que moins fiable que les IVCT, l'avenir du dépistage de la sensibilité HM, en rendant celui-ci moins invasif.

Tant que les halogénés représenteront une part majeure des agents d'induction, pour l'anesthésie pédiatrique, et d'entretien pour toutes les autres chirurgies, l'hyperthermie maligne devra être évoquée devant toute hypercapnie persistante. De même, il existait encore 20% probands avec crises fortement symptomatiques de notre cohorte qui n'avaient pas reçus de Dantrolène. Il est important de continuer à insister sur les signes cliniques et les axes thérapeutiques de cette maladie pour qu'elle ne tombe pas dans l'oubli et qu'elle continue d'être évoquée par les anesthésiste-réanimateurs.

## Liste des tables

Tableau 1. Caractéristiques de l'ensemble des probands sur la démographie, le protocole anesthésique, le score CGS, le Dantrolène et le moyen diagnostic de la sensibilité HM. ....	28
Tableau 2. Probabilité de Décès chez les probands exposé aux Halogénés + Succinylcholine, comparé à Halogénés seuls.....	29
Tableau 3. Survie en fonction de la présence ou l'absence d'une mutation. ....	30

# Liste des figures

Figure 1. Flowchart.....	17
Figure 2. Nombre de nouveaux probands inclus, par décennie. ....	19
Figure 3. Répartition du sexe des probands, par décennie. ....	19
Figure 4. Répartition des probands par tranche d'âge, pour chaque décennie. ....	20
Figure 5. Répartition de l'utilisation d'Halogénés seuls, en association avec de la Succinylcholine, de la Succinylcholine seule ou aucun des deux, chez les probands et par décennie. ....	21
Figure 6. Type d'agent halogéné utilisé chez les probands, par décennie. ....	22
Figure 7. Évolution du premier signe clinique au cours du temps. ....	23
Figure 8. Évolution du taux de CPK au cours du temps, également par tranches de 10 ans.....	24
Figure 9. Évolution des scores du Clinical Grading Scale en fonction du temps. ....	25
Figure 10. (À Gauche). Pourcentage de proband recevant du Dantrolène lors de la crise HM. ....	26
Figure 11. (À Droite). Pourcentage de proband ayant reçu du Dantrolène, parmi ceux ayant fait une crise très symptomatique (Intervalle MH 5 ou 6 = Score CGS $\geq$ 35) ...	26
Figure 12. Nombre de probands décédés et vivants, par décennie. ....	27

# Références

- [1] Dalmas-Laurent A-F, Bruneau B, Julien-Marsollier F, Garnier M, Krivosic-Horber R. Prise en charge de l'Hyperthermie Maligne Actualisation 2019. *Anesth Réanimation* 2019;5:534–43. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2019.07.001>.
- [2] Carter JG, Gergis SD, Sokoll MD. Malignant hyperthermia. *Middle East J Anaesthesiol* 1979;5:337–47.
- [3] Britt BA, Kalow W, Gordon A, Humphrey JG, Rewcastle NB. Malignant hyperthermia: an investigation of five patients. *Can Anaesth Soc J* 1973;20:431–67. <https://doi.org/10.1007/BF03026208>.
- [4] Winckler C, Gréco J, Bazin G, Echinard K. [A case of malignant hyperthermia under general anesthesia]. *Anesth Analg (Paris)* 1971;28:577–95.
- [5] Krivosic-Horber R, Sauvage P, Tshowa A, Buck P, Gauthier-Lafaye JP. [A case of malignant hyperthermia]. *Anesth Analg (Paris)* 1971;28:597–600.
- [6] Nivoche Y. Histoire de l'hyperthermie maligne de l'anesthésie - CHAR n.d. <https://www.char-fr.net/Histoire-de-l-hyperthermie-maligne.html> (accessed October 17, 2020).
- [7] Monnier N, Lunardi J. [Biology of malignant hyperthermia: a disease of the calcium channels of the skeletal muscle]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000;58:147–56.
- [8] Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg* 2010;110:498–507. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c6b9b2>.
- [9] McCarthy TV, Healy JM, Heffron JJ, Lehane M, Deufel T, Lehmann-Horn F, et al. Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. *Nature* 1990;343:562–4. <https://doi.org/10.1038/343562a0>.
- [10] Beam TA, Loudermilk EF, Kisor DF. Pharmacogenetics and pathophysiology of CACNA1S mutations in malignant hyperthermia. *Physiol Genomics* 2017;49:81–7. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00126.2016>.
- [11] Ording H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 1985;64:700–4.
- [12] Lu Z, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia diagnosis in hospital discharge records in California, Florida, New York, and Wisconsin. *J Clin Anesth* 2017;39:10–4. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.03.016>.
- [13] Larach MG, Klumpner TT, Brandom BW, Vaughn MT, Belani KG, Herlich A, et al. Succinylcholine Use and Dantrolene Availability for Malignant Hyperthermia Treatment Database Analyses and Systematic Review. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol* 2019;130:41–54. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002490>.
- [14] Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994;80:771–9. <https://doi.org/10.1097/0000542-199404000-00008>.
- [15] Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. [Preliminary results from the SFAR-iNSERM inquiry on anaesthesia-related deaths in France: mortality rates have fallen ten-fold over the past two decades]. *Bull Acad Natl Med* 2004;188:1429–37; discussion 1437-1441.
- [16] Ward MM. Factors Predictive of Acute Renal Failure in Rhabdomyolysis. *Arch Intern*

Med 1988;148:1553. <https://doi.org/10.1001/archinte.1988.00380070059015>.

[17] Lu Z, Rosenberg H, Brady JE, Li G. Prevalence of Malignant Hyperthermia Diagnosis in New York State Ambulatory Surgery Center Discharge Records 2002 to 2011. *Anesth Analg* 2016;122:449–53. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001054>.

[18] Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, et al. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: data from the diagnosis procedure combination database. *Anesthesiology* 2011;114:84–90. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318200197d>.

[19] Guglielminotti J, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia diagnosis in obstetric patients in the United States, 2003 to 2014. *BMC Anesthesiol* 2020;20:19. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-0934-0>.

[20] Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2009;110:89–94. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318190bb08>.

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

[22] Bulletin Officiel n°99/48 n.d. <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/1999/99-48/a0483172.htm> (accessed December 19, 2020).

[23] Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Updated guide for the management of malignant hyperthermia. *Can J Anesth Can Anesth* 2018;65:709–21. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1108-0>.

[24] Nelson P, Litman RS. Malignant hyperthermia in children: an analysis of the North American malignant hyperthermia registry. *Anesth Analg* 2014;118:369–74. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182a8fad0>.

[25] Badgwell JM, Hall SC, Lockhart C. Revised Label Regarding Use of Succinylcholine in Children and Adolescents: II. *Anesthesiology* 1994;80:243–243. <https://doi.org/10.1097/00000542-199401000-00047>.

[26] Goudsouzian NG. Recent Changes in the Package Insert for Succinylcholine Chloride: Should This Drug Be Contraindicated for Routine Use in Children and Adolescents? (Summary of the Discussions of the Anesthetic and Life Support Drug Advisory Meeting of the Food and Drug Administration, FDA Building, Rockville, MD, June 9, 1994). *Anesth Analg* 1995;80:207–8.

[27] Rosenberg H, Gronert GA. Intractable cardiac arrest in children given succinylcholine. *Anesthesiology* 1992;77:1054. <https://doi.org/10.1097/00000542-199211000-00040>.

[28] Delayed Onset of Malignant Hyperthermia Induced by Isoflurane and Desflurane Compared with Halothane in Susceptible Swine | *Anesthesiology* | American Society of Anesthesiologists n.d. <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/78/6/1138/33495/Delayed-Onset-of-Malignant-Hyperthermia-Induced-by> (accessed December 20, 2020).

[29] Metterlein T, Schuster F, Kranke P, Roewer N, Anetseder M. In-vitro contracture testing for susceptibility to malignant hyperthermia: can halothane be replaced? *Eur J Anaesthesiol EJA* 2011;28:251–5. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32833ed06c>.

[30] Chen P-L, Day Y-J, Su B-C, Lee P-C, Chen C-Y. Delayed onset of sevoflurane-induced juvenile malignant hyperthermia after second exposure. *Acta Anaesthesiol Taiwanica Off J Taiwan Soc Anesthesiol* 2007;45:189–93.

[31] von Richthofen V, Wappler F, Scholz J, Fiege M, Schulte am Esch J. [Evaluation of malignant hyperthermia episodes with the Clinical Grading Scale]. *Anesthesiologie*

Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS 1998;33:244–9.

[32] Masson E. Rhabdomyolyses traumatiques et non traumatiques. EM-Consulte n.d. <https://www.em-consulte.com/article/1078993/rhabdomyolyses-traumatiques-et-non-traumatiques> (accessed December 18, 2020).

[33] Pollock NA, Machon RG, Rosenberg H. Early Development, Identification of Mode of Action, and Use of Dantrolene Sodium: The Role of Keith Ellis, Ph.D. *Anesthesiology* 2017;126:774–9. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001596>.

[34] Harrison GG. Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. *Br J Anaesth* 1975;47:62–5. <https://doi.org/10.1093/bja/47.1.62>.

[35] Variant Curation Expert Panel Recommendations for RYR1 Pathogenicity Assertions in Malignant Hyperthermia Susceptibility | bioRxiv n.d. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.29.402768v1.full> (accessed December 21, 2020).

[36] Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips A, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet* 2014;133:1–9. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1358-4>.

[37] Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in north america from 1987 to 2006: a report from the north american malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesthesiology* 2008;108:603–11. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318167aee2>.

[38] Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesth Analg* 2014;119:1359–66. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000421>.

[39] Forrest KML, Foulds N, Millar JS, Sutherland PD, Pappachan VJ, Holden S, et al. RYR1-related malignant hyperthermia with marked cerebellar involvement – A paradigm of heat-induced CNS injury? *Neuromuscul Disord* 2015;25:138–40. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.10.008>.

[40] Décret no 94-1050 du 5 décembre 1994 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie et modifiant le code de la santé publique (troisième partie: Décrets) - Légifrance n.d. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000549818/> (accessed December 19, 2020).

# Annexe 1

Indicateurs cliniques	Points
<b>I : Rigidité musculaire</b>	
Rigidité généralisée	15
Spasme des masseters	15
<b>II : Rhabdomyolyse</b>	
CPK > 20,000 (après administration de Succinylcholine)	15
CPK > 10,000 (sans administration de Succinylcholine)	15
Urine couleur Coca-cola	10
Myoglobinurie > 60 mg/L	5
Hyperkaliémie > 6 mmol/L	3
<b>III : Acidose respiratoire</b>	
PETCO <sub>2</sub> > 55mmHg sous ventilation mécanique	15
PaCO <sub>2</sub> > 60mmHg sous ventilation mécanique	15
PETCO <sub>2</sub> > 60mmHg en ventilation spontanée	15
Hypercapnie inappropriée	15
Tachpnée inappropriée	10
<b>IV : Température</b>	
Élévation thermique rapide	15
Température inappropriée > 38,8°C	10
<b>V : Cardiaque</b>	
Tachycardie sinusale inappropriée	3
Tachycardie ventriculaire ou Fibrillation ventriculaire	3
<b>VI : Autre</b>	
BE > -8 mEq/L	10
pH artériel < 7,25	10
Réversibilité rapide après Dantrolène IV	5

## Annexe 1. Grille de calcul du Clinical Grading Scale (CGS).

CPK : Creatine Phosphokinase, PETCO<sub>2</sub> : Pression Tele-expiratoire de CO<sub>2</sub>,

PaCO<sub>2</sub> : Pression artérielle en CO<sub>2</sub>, BE : Base excess

## Annexe 2

Score CGS	Classement	Probabilité HM
0	1	Presque jamais
3 - 9	2	Peu probable
10 - 19	3	Un peu moins que probable
20 - 34	4	Un peu plus que probable
35 - 49	5	Très probable
> 50	6	Presque certain

**Annexe 2. Clinical Grading Scale : Probabilité estimée en fonction du score**

## Annexe 3

Code Acte	Code acte/activité/phase	Libellé long	Code Activité	Code Phase	Tarif secteur 1 et 2 adhérent à l'OPTAM/OPTAM-CO	Quantité d'actes	Base de remboursement	Montants remboursés
AHQJ021	AHQJ02140	Guidage échographique pour anesthésie locorégionale périphérique du cou, du sein, de la paroi thoracique, de la paroi abdominale ou de membre, ou pour anesthésie rachidienne des patients dont l'indice de masse corporelle est supérieur ou égal à 30 kg/m2	4	0	28,44 €	652 615	18 330 738,31 €	18 298 973,52 €
ZZLP008	ZZLP00840	Anesthésie générale ou locorégionale complémentaire niveau 5	4	0	94,05 €	15 006	1 341 021,77 €	1 331 607,84 €
ZZLP012	ZZLP01240	Anesthésie générale ou locorégionale complémentaire niveau 6	4	0	141,08 €	295	43 368,69 €	43 368,69 €
ZZLP025	ZZLP02542		4	2		1	24,00 €	4,80 €
ZZLP025	ZZLP02540	Anesthésie générale ou locorégionale complémentaire niveau 1	4	0	48,00 €	1 334 024	50 662 992,30 €	50 046 182,38 €
ZZLP030	ZZLP03040	Anesthésie générale ou locorégionale complémentaire niveau 2	4	0	57,60 €	98 969	4 940 750,20 €	4 929 180,20 €
ZZLP042	ZZLP04240	Anesthésie générale ou locorégionale complémentaire niveau 4	4	0	83,60 €	233 253	20 101 822,79 €	20 091 366,07 €
ZZLP054	ZZLP05440	Anesthésie générale ou locorégionale complémentaire niveau 3	4	0	72,00 €	41 004	3 081 969,74 €	3 069 465,58 €
ZZQA002	ZZQA00240	Échographie peropératoire	4	0	24,00 €	762	19 040,00 €	19 008,80 €
ZZQL010	ZZQL01040	Détection peropératoire de lésion après injection de produit radio-isotopique	4	0	48,00 €	13 338	654 733,12 €	654 515,02 €

### Annexe 3. Actes techniques de la CCAM en 2018

**AUTEUR : Nom :** MAHIET

**Prénom :** Félicien

**Date de Soutenance :** 28/01/2021

**Titre de la Thèse :** Hyperthermie Maligne : Mythe ou réalité ? Incidence de la crise d'hyperthermie maligne et caractéristiques des probands à partir de la cohorte lilloise.

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** Médecine spécialiste

**DES + spécialité :** DES d'Anesthésie-Réanimation

**Mots-clés :** « hyperthermie maligne », « Incidence », « France », « survie »

**Résumé : Contexte :** L'hyperthermie maligne (HM) est une pathologie autosomique dominante rare mais potentiellement létale, survenant au décours d'une anesthésie générale. Alors que la prévalence d'un allèle pathogène pour la sensibilité HM est estimée à 1/3000 en France, l'incidence actuelle de HM en France demeure inconnue et variable selon les pays. Le but de cette étude était de déterminer l'incidence de HM en France et d'étudier les caractéristiques des patients suspects d'une crise HM.

**Matériel et Méthodes :** Nous avons utilisé la base de données lilloise, centre principal de référence en France de diagnostic et de traitement HM. Les données ont été collectées de 1964 à 2019. Tous les patients suspects d'une crise HM étaient inclus. Les patients atteints de myopathie, les HM ou rhabdomyolyses d'effort, les élévations chroniques de CPK étaient exclus. L'âge, le sexe, le protocole anesthésique, les signes cliniques, le taux de CPK, l'utilisation de Dantrolène et la survie ont été étudiés en fonction du temps. Le Clinical Grading Scale (CGS), a été calculé pour chaque proband. **Résultats :** 345 probands ont été inclus. L'incidence calculée en 2018 était de 1,29/Million d'anesthésies (1 : 775 000). Les probands étaient principalement des hommes jeunes. Les formes frustres représentaient 70% des crises. L'hypercapnie et la tachycardie étaient les signes les plus précoces. Le Dantrolène était utilisé dans 45% des cas mais dans plus de 80% des cas dans les formes très symptomatiques. Un diagnostic de sensibilité à HM a été retenu chez 42,7% des probands. Le taux de mortalité actuel est estimé à 6,7%. Les patients décédés étaient significativement plus nombreux après avoir reçu l'association Halogénés + Succinylcholine, comparés à ceux ayant seulement reçu des Halogénés ( $p = 0,0012$ ). **Conclusion :** Cette étude est la première étude française sur l'incidence de la crise HM. L'incidence y est plus faible que celle de nombreuses études. La mortalité due à HM est faible mais les crises HM restent une réalité. Les recommandations du traitement de la crise HM rédigées par les experts de l'HM en France sont éditées et diffusées par la SFAR. Le dépistage des patients à risque HM reste indispensable par des centres experts HM.

#### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Docteur Serge DALMAS

Madame le docteur Anne-Frédérique DALMAS-LAURENT

