Intervention rapide lors d'une crise d'hyperthermie maligne

Daniel Chartrand MD PhD

AU fil des ans, l'incidence des crises d'hyperthermie maligne (HM) a heureusement diminué. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette observation. D'une part, plusieurs familles susceptibles de développer une crise d'HM ont déjà été identifiées et les membres de ces familles informés des risques que représentent pour eux les agents anesthésiques volatils et la succinylcholine. D'autre part, l'utilisation de la succinylcholine a nettement diminué depuis quelques années alors que l'anesthésie régionale et par agents *iv* a gagné en popularité. Finalement, l'utilisation systématique de la capnographie et l'éducation des anesthésiologistes par rapport à l'HM ont permis de détecter précocement des réactions hypermétaboliques qui auraient pu rapidement dégénérer en crise fulminante d'HM.

Malgré tout, des crises d'HM sont encore régulièrement rapportées et la mortalité demeure fort élevée (plus de 80 %) dans les pays où le dantrolène n'est pas disponible. Depuis son introduction au début des années 80, le dantrolène a permis de réduire grandement la mortalité et la morbidité reliées aux crises d'HM. L'administration précoce de dantrolène demeure la meilleure façon de traiter une crise d'HM. La recommandation d'avoir au moins 36 bouteilles de dantrolène (720 mg au total) en disponibilité immédiate dans chaque hôpital tient au fait qu'un délai dans l'administration du dantrolène augmente les risques de morbidité et de mortalité. Malgré cela, faisant fi des normes établies, les administrateurs de certains hôpitaux ont décidé de partager les coûts en répartissant ces 36 bouteilles de dantrolène entre deux ou même trois centres hospitaliers non adjacents. La quantité recommandée étant théoriquement suffisante pour le traitement d'un patient de 72 kg à la dose totale de 10 mg·kg⁻¹, une entente inter-hospitalière ne devrait être considérée que pour obtenir plus de dantrolène si le patient dépasse ce poids ou si la crise d'HM se réactive après le traitement initial.

Reconnaissant l'importance de pouvoir intervenir rapidement en cas de crise d'HM, plusieurs hôpitaux ont établi des protocoles d'intervention détaillés et spécifiques à leur environnement clinique. En plus de décrire les diverses étapes du traitement par ordre de priorité, ces protocoles d'urgence HM précisent le rôle de chacun des membres de l'équipe (anesthésiologiste, assistants, infirmières, chirurgiens...), l'emplacement de la réserve de dantrolène et des chariots d'urgence (HM et cardiaque), la façon de préparer et d'administrer rapidement le dantrolène, et les divers prélèvements requis pour le laboratoire. Lors de séances de formation, l'ensemble de l'équipe du bloc opératoire devrait pratiquer ces protocoles d'urgence HM qui nécessitent la collaboration de tous. Pour ceux qui en ont déjà fait l'expérience, l'administration du dantrolène nécessite souvent les efforts concertés de trois ou quatre personnes.¹ Toute stratégie permettant de solubiliser et d'administrer plus rapidement le dantrolène est grandement appréciée en cas de crise d'HM.

Le dantrolène pour administration *iv* est distribué en bouteilles contenant 20 mg chacune. Étant donné le coût élevé du dantrolène *iv*, ceci permet une meilleure individualisation de la dose préparée en fonction du poids du patient et de la dose totale requise pour freiner la crise d'HM. Malgré la présence de 3 g de mannitol dans chaque bouteille, la solubilisation de la poudre de dantrolène demeure difficile et nécessite l'ajout de 60 mL d'eau stérile USP. Celle-ci est utilisée par les pharmaciens pour préparer certains médicaments et ne doit pas être confondue avec l'eau stérile utilisée pour l'irrigation. Pour sa part, l'ajout d'une solution isotonique pour perfusion *iv* retarderait la solubilisation du dantrolène. Généralement obtenus de la pharmacie de l'hôpital, environ trois litres d'eau stérile USP (60 mL × 36 bouteilles = 2,16 L) devraient être conservés au bloc opératoire uniquement pour la préparation du dantrolène. Finalement, comme ces sacs

Du département d'anesthésie, Université McGill, Hôpital Neurologique de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Adresser la correspondance à : Dr Daniel Chartrand, Université McGill, Hôpital Neurologique de Montréal, Montréal, Québec H3A 2B4, Canada. Téléphone : 514-398-1917 ; Télécopieur : 514-398-1352 ; Courriel : daniel.chartrand@mcgill.ca

d'eau stérile USP peuvent souvent être facilement confondus avec ceux de solutions isotoniques utilisées pour perfusion *iv*, ils devraient être clairement identifiés et conservés séparément des solutions isotoniques.

Dans cette parution du *Journal canadien d'anesthésie*, Mitchell et Leighton nous rapportent les fruits de leurs travaux sur la reconstitution du dantrolène en solution.² Leur méticuleuse étude en laboratoire de la solubilisation du dantrolène devrait permettre l'élaboration de nouvelles recommandations par les associations HM. S'il est de connaissance générale que la solubilisation du dantrolène sera accélérée par le réchauffement du liquide,¹ la majorité des hôpitaux suivent actuellement la recommandation du manufacturier du dantrolène et utilisent de l'eau stérile USP conservée à la température ambiante. Lors de mes visites à certains centres hospitaliers régionaux, j'ai même constaté que l'eau stérile USP était parfois conservée au réfrigérateur avec les solutés isotoniques dédiés au traitement d'une crise d'HM... Après dix minutes d'agitation manuelle vigoureuse, la solution de dantrolène préparée avec de l'eau à environ 4°C n'est toujours pas cristalline. La simulation des conditions cliniques effectuée par Mitchell et Leighton, bien que reposant seulement sur une bouteille de dantrolène pour chacune des températures étudiées, démontre que de l'eau stérile USP portée à 40°C permet d'obtenir une solution cristalline de dantrolène en environ 30 sec alors qu'il faut plus de trois minutes à 20°C. Compte tenu du nombre de bouteilles à préparer et des nombreuses étapes requises pour administrer le dantrolène, cette amélioration de la solubilisation du dantrolène devrait permettre une intervention non seulement plus rapide mais aussi plus efficace.

Si la stratégie proposée par Mitchell et Leighton est retenue, il faudra s'assurer que le moyen utilisé pour préchauffer l'eau stérile USP à 40°C répond aux normes de sécurité. L'utilisation de l'autoclave et des fours micro-ondes est certainement à proscrire. Plusieurs enceintes chauffantes utilisées pour réchauffer des couvertures et les solutions d'irrigation ne répondront pas aux normes de sécurité. Certaines enceintes chauffantes sont cependant conçues pour maintenir des solutés à température quasi-constante et sont approuvées par les organismes de normalisation (i.e., ISO, CSA). Personnellement, j'opterais pour un appareil approuvé pour le réchauffement des liquides *iv*. Plusieurs de ces appareils peuvent chauffer à température quasi-constante (39,5–40°C) des solutés administrés à haut débit. En utilisant un système pour pressuriser le sac d'eau stérile USP et un robinet à trois voies à l'extrémité distale du système de réchauffe-

ment, une personne peut rapidement remplir les bouteilles de dantrolène d'eau stérile USP à environ 40°C. Si la solubilisation par agitation manuelle prend environ 30 sec, l'utilisation d'un agitateur mécanique n'est probablement plus utile.

Certains pourraient s'inquiéter d'administrer des liquides chauds lors d'une crise d'HM. Dans leur discussion, Mitchell et Leighton font une estimation approximative de la production calorique lors d'une crise fulminante d'HM et montrent que si le dantrolène peut être efficace plus rapidement, ceci devrait facilement compenser le gain calorique secondaire à l'administration de dantrolène à 40°C plutôt qu'à 20°C. On doit surtout se rappeler que l'augmentation de la température corporelle lors d'une crise d'HM n'est que le reflet, parfois tardif, d'un hypermétabolisme intense au niveau des muscles squelettiques et que le dantrolène est le moyen le plus efficace de freiner cet hypermétabolisme. Une fois l'hypermétabolisme musculaire contrôlé par le dantrolène, la production de CO₂, la fréquence cardiaque, l'équilibre acido-basique se normaliseront et la rigidité musculaire disparaîtra. Lorsque la production anormale de chaleur induite par l'hypermétabolisme musculaire sera contrôlée, la température corporelle diminuera éventuellement. S'il y a vraiment urgence de diminuer la température corporelle, les cliniciens disposent de nombreuses approches non-spécifiques qui compenseront facilement le gain thermique secondaire à l'administration de dantrolène à 40°C.

Face à une crise d'HM, les anesthésiologistes doivent pouvoir compter sur la présence immédiate d'une quantité suffisante de dantrolène et sur le support d'une équipe médicale bien entraînée à suivre un protocole d'urgence HM. Les associations HM du Canada et des États-Unis ont déjà élaboré plusieurs recommandations pour le traitement d'une crise d'HM, l'étude de Mitchell et Leighton permettra probablement d'y ajouter : "De l'eau stérile pour injection (USP) *réchauffée à environ 40°C* devrait être immédiatement disponible pour reconstituer le dantrolène".

Rapid intervention for an episode of malignant hyperthermia

Fortunately, over the years, the incidence of episodes of malignant hyperthermia (MH) has decreased. There are a number of factors to explain this observation. Firstly, many of the families in which an episode of MH is likely to occur have already been identified, and the family members informed of the risks they may incur from volatile anesthetic agents and succinylcholine. Secondly, the use of succinylcholine has appreciably decreased during the past few years, whereas local and *iv* anesthesia have become more popular. Finally, the systematic use of capnography and the education of anesthesiologists about MH have made possible the early detection of the hypermetabolic reactions which might otherwise have quickly degenerated into fulminating MH crises.

Nevertheless, episodes of MH are still reported regularly and mortality remains very high (more than 80%) in countries where dantrolene is not available. Since its introduction at the beginning of the 1980's, it has been possible to greatly reduce mortality and morbidity related to MH, thanks to dantrolene. The best way to treat a MH crisis is still early administration of dantrolene. The recommendation that at least 36 bottles of dantrolene (a total of 720 mg) be available immediately in every hospital is based on the fact that a delay in administering this product increases the risk of morbidity and mortality. Despite this, the administrators of some hospitals have dismissed the accepted norm and decided to split costs by sharing these 36 bottles of dantrolene between two or even three non-adjacent hospital centres. As the recommended quantity is theoretically sufficient to treat a 72 kg patient with a total dose of 10 mg·kg⁻¹, an agreement amongst hospitals should only be considered to obtain extra dantrolene if the patient exceeds this weight or if the MH episode recurs after the initial treatment.

A number of hospitals, recognizing the importance of speedy intervention in cases of MH, have established detailed intervention protocols specific to their clinical environments. In addition to listing the various treatment stages in order of priority, these emergency MH protocols define the role of each team member (anesthesiologists, assistants, nurses, sur-

geons...), the location of the stock of dantrolene and the emergency carts (MH and cardiac), how to prepare and administer the dantrolene quickly, and the various samples needed by the laboratory. The entire operating room team should practise these emergency MH protocols at training sessions, as they require everybody's cooperation. For staff that have already had the experience, the administration of dantrolene often requires the concerted efforts of three or four people.¹ Any strategy that can help solubilize and administer the dantrolene more quickly is much appreciated when a MH crisis occurs.

Dantrolene for *iv* administration is distributed in 20 mg bottles. Intravenous dantrolene is expensive and the 20 mg bottles facilitate the preparation of individual doses, based on patient weight and the total dose required to control the MH episode. Although each bottle contains 3 g of mannitol, it is still difficult to solubilize the dantrolene powder, and this process requires the addition of 60 mL of sterile water USP. This water is used by pharmacists to prepare certain medications and must not be confused with the sterile water used for irrigation. Adding an isotonic solution for *iv* perfusion would delay dantrolene solubilization. Sterile water USP can usually be obtained from the hospital pharmacy and about three litres (60 mL × 36 bottles = 2.16 L) should be kept in the operating suite solely for the preparation of dantrolene. Finally, as these bags of sterile water USP can often be confused with the bags containing isotonic solutions used for *iv* perfusion, they should be clearly identified and stored separately from the latter.

In this edition of the Canadian Journal of Anesthesia, Mitchell and Leighton report on the results of their work on the reconstitution of dantrolene into a solution.² Their meticulous laboratory study of dantrolene solubilization should allow new recommendations to be developed by MH associations. Although it is general knowledge that dantrolene solubilization is accelerated by warming the liquid,¹ most hospitals currently follow the recommendation of the dantrolene manufacturer and use sterile water USP stored at ambient temperature. During my visits to some local hospital centers, I even noticed that the sterile water USP was sometimes kept in the refrigerator with the isotonic solutions intended to treat a MH crisis. Dantrolene solution prepared with water at approximately 4°C is still not crystalline after ten minutes of vigorous manual agitation. The simulation of clinical conditions conducted by Mitchell and Leighton, although based on only one bottle of dantrolene for each of the temperatures studied, shows that, with sterile water USP which has been

warmed to 40°C, a crystalline solution of dantrolene can be obtained in approximately 30 sec, whereas more than three minutes are required at 20°C. Given the number of bottles to be prepared and the numerous stages required for dantrolene administration, this improved solubilization method should make intervention not only quicker, but more efficient.

If the strategy proposed by Mitchell and Leighton is adopted, we must ensure that the method used to preheat the sterile water USP to 40°C complies with safety standards. The use of microwave ovens or autoclaves should certainly be avoided. A number of the heating cabinets used to heat blankets and irrigation solutions do not meet safety standards, although some heating cabinets are designed to keep solutions at almost constant temperatures and have the approval of standardization organizations (i.e., ISO, CSA). Personally, I would choose equipment approved for the heating of *ip* liquids. Some devices can heat solutions administered at high flow rates to almost constant temperatures (39.5–40°C). By using a system to pressurize the bag of sterile water USP and a three-way stopcock at the distal end of the heating system, the bottles of dantrolene can be quickly filled with sterile water USP at a temperature of about 40°C. If solubilization by manual agitation takes approximately 30 sec, the use of a mechanical agitator is probably no more helpful.

Some may have concerns about the administration of warm fluids during a MH crisis. In their discussion, Mitchell and Leighton estimate the approximate caloric production during fulminating MH and show that, if the dantrolene can be made up more quickly, this should easily compensate for the increase in calories secondary to the administration of dantrolene at 40°C rather than 20°C. We must above all remember that the body temperature increase during a MH episode is only the, sometimes belated, reflection of an intense hypermetabolism of the skeletal muscles and that dantrolene is the most effective means of controlling this hypermetabolism. Once dantrolene has brought muscle hypermetabolism under control, CO₂ production, heart rate and acid-base balance will normalize and muscle rigidity will resolve. When the abnormal production of heat brought about by muscle hypermetabolism has been controlled, body temperature will eventually drop. If it is really urgent to reduce body temperature, clinicians have a number of non-specific approaches available, which will easily compensate for the thermal increase secondary to the administration of dantrolene at 40°C.

When confronted with MH, anesthesiologists must be able to rely on the immediate availability of a suffi-

cient quantity of dantrolene and the support of a medical team well trained to follow an emergency MH protocol. MH associations in Canada and the United States have already developed a number of recommendations for the treatment of a MH episode and one more will, probably, be added as a result of the Mitchell and Leighton study: "Sterile water for injection, USP, *heated to approximately 40°C*, should be immediately available to reconstitute dantrolene".

Références

- 1 Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN. Malignant hyperthermia. In: Miller RD (Ed.) *Anesthesia*, 5th ed. New York: Churchill Livingstone Inc., 2000: 1033–52.
- 2 Mitchell LW, Leighton BL. Warmed diluent speeds dantrolene reconstitution. *Can J Anesth* 2002; 50: 127–30.