

IMPLICATIONS POUR L'ANESTHÉSIE DES MALADIES MUSCULAIRES DE L'ENFANT

F. VEYCKEMANS

Service d'Anesthésiologie, Cliniques universitaires St Luc, Avenue Hippocrate 10-1821, B 1200 Bruxelles, Belgique.

L'anesthésiste peut être confronté à un enfant souffrant d'une maladie musculaire dans différentes circonstances... La plus simple, et heureusement la plus habituelle, est celle de l'enfant qui se présente avec un diagnostic connu : il s'agit alors d'établir un plan d'anesthésie en fonction du bilan préopératoire réalisé (voir l'exposé de M. POULIQUEN), des particularités de la maladie (voir l'exposé de J.F. EGU et M. MAYER) et de la procédure à réaliser. Une circonstance plus rare et parfois plus dramatique est celle où l'anesthésiste est amené à évoquer le diagnostic de maladie musculaire sur base d'éléments de son examen préanesthésique ou de complications périopératoires. C'est pourquoi cet exposé considère ces deux approches cliniques. Les pathologies mitochondriales et l'enfant à risque d'hyperthermie maligne sont considérés séparément.

1. LA MALADIE MÉCONNUE : Y PENSER !

1.1. Lors de l'examen préanesthésique

Voici quelques signes ou symptômes qui doivent nous faire penser "myopathie ?" lors d'un examen préanesthésique chez l'enfant.

- *Anamnèse*

- Familiale : notion de maladie musculaire ou de myopathie dans la famille, tout en gardant à l'esprit que, par exemple pour la maladie de Duchenne, environ 30 % des cas sont le fruit d'une mutation nouvelle.
- Personnelle : problèmes respiratoires ou de déglutition en période néonatale ? syndrome arthrogryposique ? Ces signes peuvent être dus à des problèmes cérébraux, métaboliques, musculaires ou à une cause exogène, mais il est important de savoir quel diagnostic a été posé.

- *Examen clinique*

- Chez le nourrisson : hypotonie au niveau des membres ou du visage ?
- Chez l'enfant plus âgé : démarche dandinante ("en canard" : pathologie de la hanche ? pathologie musculaire ?), l'enfant assis utilise-t-il la manœuvre de Gowers pour se relever ?
- Mollets hypertrophiés et de consistance ligneuse ?
- Contractures musculaires ? qui peuvent être d'origine neurologique (polyhandicap) ou musculaire.
- Amyotrophie ?

- *Développement moteur*

Un retard de développement moteur chez le nourrisson nécessite la consultation d'un neuropédiatre afin d'en connaître la cause neurologique ou musculaire. Pour rappel, un nourrisson normal tient la tête à 3 mois, tient assis à 10 mois et marche entre 12 et 15 mois. Un retard de l'acquisition de la marche au-delà de 18 mois est inquiétant.

- *Examens sanguins*

Il arrive qu'un prélèvement sanguin réalisé "par hasard" chez un enfant apparemment sain révèle une pathologie méconnue. Ainsi, en dehors d'un contexte traumatique récent, une augmentation importante des CPK et/ou une augmentation modérée des SGOT peut signaler une dystrophie musculaire. De toute façon, quel que soit l'âge du patient, une augmentation persistante et inexpliquée des CPK chez un sujet apparemment sain doit faire suspecter une susceptibilité à l'hyperthermie maligne ou une myopathie [1].

Etant donné le faible coût et la grande sensibilité de la mesure des CPK (l'augmentation des CPK est présente dès les premiers jours de vie et jusqu'à au moins l'âge de dix ans en cas de dystrophie musculaire), on peut se demander s'il ne serait pas licite de proposer qu'elle soit réalisée systématiquement soit à la sortie de la maternité soit lors de la prise de sang préanesthésique chez le nourrisson... [2].

- *Pathologie cardiaque d'origine indéterminée*

La présence de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ou d'arythmies chez un enfant qui n'a pas subi d'intervention cardiaque, ou d'une cardiomyopathie sans étiologie connue doivent faire rechercher une pathologie musculaire méconnue ou peu symptomatique, notamment la dystrophie myotonique ou la maladie d'Emery-Dreifuss [3].

1.2. A l'occasion d'une complication périanesthésique

L'administration de succinylcholine, associée ou non à un halogéné, à un enfant dont la maladie musculaire est méconnue parce que ses signes cliniques sont encore absents ou peu évidents, peut entraîner :

- Troubles du rythme ou arrêt cardiaque dus à une hyperkaliémie [2, 4].

L'hyperkaliémie est due à la rhabdomyolyse aiguë causée par l'administration de succinylcholine et/ou d'un agent halogéné à un enfant dont la membrane plasmique musculaire est fragilisée par une myopathie : la cause la plus fréquente est une dystrophinopathie méconnue (maladies de Duchenne, de Becker). Ainsi, dans une série de 25 cas d'arrêt cardiaque peropératoire survenus chez des enfants de moins de 18 ans et colligés entre 1990 et 1993,

- Un halogéné + la succinylcholine ont été utilisés chez 68 %, un halogéné seul chez 24 % et la succinylcholine seule chez 4 %,
- 80 % des patients avaient été considérés en bonne santé lors de l'examen préopératoire,
- L'âge médian était de 45 mois et 92 % d'entre eux devaient subir une chirurgie mineure (hernie, ORL),
- Dans les cas où le K plasmatique a été mesuré dans les minutes qui suivent l'arrêt cardiaque, il était en moyenne de $7,4 \pm 2,8$ mmol/L,

- Il y a eu 10 décès : les 5 autopsies qui ont examiné le tissu musculaire ont révélé 4 myopathies et 3 cardiomyopathies méconnues,
- 12 biopsies musculaires ont été réalisées chez les 15 survivants : elles ont permis de diagnostiquer 8 maladies de Duchenne et 4 myopathies progressives non spécifiées.

Cet arrêt cardiaque est en général brutal et précédé de troubles du rythme (extrasystoles ventriculaires, élargissement du Q-T, tachycardie ventriculaire) et/ou de l'apparition d'une onde T pointue sur l'ECG... En conséquence, ***tout arrêt cardiaque brutal survenant en dehors d'un contexte d'hypoxie (obstruction des voies aériennes, laryngospasme etc...) lors d'une induction inhalatoire et/ou de l'utilisation de succinylcholine doit être traité a priori comme un arrêt cardiaque hyperkaliémique*** c'est-à-dire massage cardiaque externe et administration de calcium (10-20 mg/kg de CaCl_2 ou 100 mg/kg de gluconate de Ca). Il faut ensuite effectuer un prélèvement sanguin pour ionogramme (K ?), gaz du sang (acidose métabolique ?) et enzymes musculaires (CPK) et instaurer un traitement préventif de l'insuffisance rénale aiguë : rétablir la normovolémie et administrer du mannitol. Cette rhabdomyolyse aiguë a souvent été confondue avec une crise d'hyperthermie maligne : il n'y a cependant aucun signe d'hypermétabolisme et l'administration de dantrolène n'est pas nécessaire.

- Spasme massétéрин [4] :

Par définition, le spasme massétéрин est la difficulté d'ouvrir la bouche du patient suite à l'injection de succinylcholine, précédée ou non d'un agent halogéné. Le trismus est défini comme l'impossibilité d'ouvrir la bouche du patient et donc de réaliser une laryngoscopie. Le diagnostic de spasme massétéрин est difficile car :

- La succinylcholine provoque une augmentation "physiologique" du tonus des masséters qui est maximale au moment de la fin des fasciculations musculaires périphériques, c'est-à-dire au moment où l'on procède habituellement à la laryngoscopie.
- Un relâchement insuffisant de la mâchoire peut être dû à l'administration d'une dose insuffisante de succinylcholine (c'est-à-dire $< 2 \text{ mg/kg}$ chez l'enfant).

Dans une étude prospective de 500 enfants anesthésiés à l'halothane chez qui une laryngoscopie était réalisée 45-60 secondes après l'injection IV de 2 mg/kg de succinylcholine, Hannallah a observé 4,4 % de relâchement incomplet de la mâchoire, 0,2 % de spasme massétéрин et aucun trismus [5]. Le relâchement incomplet de la mâchoire n'est donc pas rare après l'administration d'une dose suffisante de succinylcholine chez un enfant anesthésié à l'halothane. On ne dispose d'aucune donnée semblable pour l'association de sévoflurane ou de propofol à la succinylcholine.

Cependant, l'apparition d'un spasme massétéрин ou d'un trismus suite à l'injection d'une dose suffisante de succinylcholine peut être un signe précoce d'hyperthermie maligne ou révéler une myotonie méconnue. Dans ces cas, il faut donc :

- Interrompre l'administration de l'agent halogéné et changer rapidement de circuit d'anesthésie et de ventilateur pour éliminer toute trace d'agent halogéné,
- Monitorer l' EtCO_2 , la SpO_2 , l'ECG et la température du patient,
- Effectuer un prélèvement sanguin : ionogramme (K ?), gaz du sang (acidose

mixte ?) et enzymes musculaires (CPK),

- Et instaurer un traitement à base de dantrolène dès que des signes cliniques d'hyperthermie maligne apparaissent.

La décision de postposer ou non la chirurgie dépend entre autres du degré d'urgence de celle-ci : en cas d'urgence ou si le patient est stable, il est licite de poursuivre l'anesthésie et la chirurgie en évitant les agents anesthésiants susceptibles de déclencher une crise d'hyperthermie maligne.

- Crise d'hyperthermie maligne (HM) ou hypermétabolique :

Suite à l'utilisation moins fréquente de la succinylcholine et de l'halothane, mais aussi grâce au fait que cette pathologie est bien connue des anesthésistes et donc diagnostiquée et traitée plus précocement, la symptomatologie de l'HM est souvent moins explosive de nos jours [6]. De plus, le début est souvent plus progressif (tachycardie inexpliquée, augmentation de l' EtCO_2) et la crise est retardée par rapport au moment où l'agent halogéné "moderne" (sévoflurane, desflurane) a été introduit : les crises survenant en SSPI ou révélées par une rhabdomyolyse postopératoire ne sont pas rares. Quand une tachycardie inexpliquée est associée à une augmentation de l' EtCO_2 et/ou une augmentation de température corporelle et survient chez un patient qui reçoit des agents possiblement déclenchants de l'HM, il faut rapidement faire le diagnostic différentiel entre HM débutante et :

- Une anesthésie trop légère,
- La réponse métabolique à la levée d'un garrot (réaction de courte durée),
- Un réchauffement excessif de l'enfant,
- Un sepsis peropératoire (notion d'infection en préopératoire ?),
- Une hypoventilation alvéolaire due à un dysfonctionnement du ventilateur : réinhalation ? chaux sodée ?,
- Une réaction hypermétabolique : osteogenesis imperfecta, myotonie méconnue...

Au moindre doute, le traitement de la crise d'HM sera instauré (tableau 1).

Enfin, la constatation d'une curarisation prolongée suite à une dose habituelle d'un agent curarisant non dépolarisant doit également faire envisager un diagnostic de pathologie musculaire (dystrophie, myotonie, paralysie périodique...), des pseudocholinestérases (pour le mivacurium) ou de la jonction neuromusculaire.

1.3. Après une anesthésie

- Rhabdomyolyse

L'apparition d'urines couleur rouge foncé ou cola après une anesthésie doit faire penser à une rhabdomyolyse ou une hémolyse. Une myoglobulinurie apparaît dès que la myoglobulinémie dépasse 10 à 15 mg/L. La coloration foncée des urines apparaît dès que la myoglobulinurie est supérieure à 1000 mg/L. Les rhabdomyolyses modérées peuvent donc passer inaperçues !

Les causes de rhabdomyolyse aiguë chez l'enfant sont multiples (tableau 2) [7]. Dans le contexte périopératoire, on éliminera tout d'abord la possibilité d'un syndrome des loges (chirurgie orthopédique à risque, chirurgie prolongée en position de lithotomie ou gynécologique forcée...). **En l'absence d'un syndrome des loges, toute rhabdomyolyse postanesthésie fera rechercher une pathologie musculaire :**

- Une dystrophie musculaire (Duchenne, Becker...) si un halogéné et/ou de la succinylcholine ont été administrés [2],
- Une myopathie métabolique : glycogénose, myopathie mitochondriale, déficit en carnitine,
- Une myotonie ou une paralysie périodique si de la succinylcholine a été administrée,
- Une crise d'hyperthermie maligne (symptomatologie fruste) [8] si un halogéné et/ou de la succinylcholine ont été administrés.

La rhabdomyolyse sera confirmée par la mesure de l'ionogramme (hyperkaliémie, acidose métabolique) et des CPK, et un traitement approprié sera instauré pour éviter l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale aiguë.

- *Faiblesse musculaire postanesthésie*

L'apparition d'une faiblesse musculaire au décours d'une anesthésie générale nécessite la consultation d'un neurologue. Cette complication peut se rencontrer en cas de dystrophie musculaire (mesurer les CPK) ou de paralysie périodique (mesurer le K). Une faiblesse musculaire importante est un effet secondaire connu de l'administration prophylactique ou thérapeutique du dantrolène.

2. LA MALADIE MUSCULAIRE EST CONNUE : PRÉCAUTIONS

2.1. Les grands principes qui régissent la prise en charge d'un enfant atteint d'une maladie musculaire sont relativement simples :

- Si cette maladie est rare ou mal connue, consulter la littérature récente ou une des sources d'informations disponibles sur Internet : par exemple :
 - * *Anesthesia & Uncommon diseases* par J.L. Benumof (W.B. Saunders CY, 1998)
 - * *Anesthesia for genetic, metabolic & dysmorphic syndromes of childhood* par V.C. Baum et J.E. O'Flaherty (Lippincott, Williams & Wilkins, 1999)
 - * <http://orphanet.infobiogen.fr>
 - * <http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
 - * www.icndata.com/health/pedbase/index.htm.
 - * www.sfar.org/myopathicanesth.html
- La majorité des maladies musculaires atteint non seulement le muscle strié mais aussi le muscle cardiaque et parfois le muscle lisse : un examen préopératoire complet (voir exposé de M. POULIQUEN) qui évalue les différents systèmes possiblement atteints par la maladie est donc indispensable. Le plan d'anesthésie sera ensuite établi en fonction de la pathologie et de la procédure à réaliser.
- L'utilisation des agents curarisants doit être réfléchi :
 - ▶ Eviter la succinylcholine car une réponse hyperkaliémique est possible ;
 - ▶ Si l'utilisation d'un agent curarisant est nécessaire, en titrer la dose (monitorage de la curarisation) et utiliser des agents de courte durée d'action.
- En cas de doute, éviter également l'utilisation des agents halogénés qui peuvent entraîner une réaction hypermétabolique souvent difficile à distinguer d'une crise d'hyperthermie maligne.

- La présence de contractures musculaires peut entraîner des difficultés de positionnement du patient durant l'induction ou pour la procédure, ou même rendre l'accès périphérique ou central veineux difficile.

2.2. Pour des raisons à la fois scientifiques et didactiques, nous avons regroupé en 5 groupes qui ont chacun des implications anesthésiques particulières les maladies musculaires les plus fréquentes chez l'enfant et l'adolescent (voir aussi l'exposé de J.F. EGU et M. MAYER) ; ce sont :

- Les dystrophies musculaires,
- Les myopathies congénitales,
- Les myotonies,
- Les myopathies métaboliques,
- Les paralysies périodiques familiales.

2.2.1. Les dystrophies musculaires

Par définition, ce sont des myopathies d'origine génétique qui ne sont associées à aucune image histologique spécifique mais à un aspect dystrophique du muscle : fibrose exagérée, présence de fibres musculaires régénératives et variation importante de la taille des fibres musculaires. Au niveau moléculaire, elles se caractérisent par un défaut dans le système de protéines qui relie le cytosquelette du sarcolemme au milieu extracellulaire, ce qui provoque une fragilité de la membrane plasmatique musculaire.

Elles ont longtemps été classifiées selon la distribution des muscles atteints, l'âge des premiers signes cliniques et leur évolution. Elles sont actuellement classifiées en fonction de la molécule manquante ou déficiente. On distingue donc :

2.2.1.1. Dystrophinopathies :

Les plus connues car les plus fréquentes sont les maladies de Duchenne-Boulogne et de Becker (déficit en dystrophine) qui sont liées à l'*X* mais peuvent également s'exprimer chez les filles notamment au niveau cardiaque (cardiomyopathie hypertrophique ou congestive). L'atteinte cardiaque est constante mais sa gravité n'a pas de relation avec l'importance de la pathologie musculaire. La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (déficit en émérine) se caractérise essentiellement par des contractures d'apparition précoce et surtout par des troubles de conduction au niveau cardiaque. Certaines myopathies des ceintures d'évolution plus bénigne comme la dystrophie facioscapulohumérale appartiennent au même groupe.

2.2.1.2. Sarcoglycanopathies :

La plus fréquente est le déficit en adhaline, qui a un tableau clinique proche de la maladie de Duchenne mais est transmise sur un mode autosomique récessif et donc aussi fréquente chez les filles que chez les garçons. Elle est plus fréquente dans les populations d'origine arabe d'Afrique du Nord.

2.2.1.3. Déficit en mérosine :

Le déficit en mérosine (ou α -2 lamiline) peut être :

- Limité au muscle strié et être à l'origine d'une arthrogrypose de cause musculaire,
- Présent dans le muscle strié et le cerveau et épargner le myocarde : on entre alors dans le cadre des dystrophies musculaires congénitales avec leucodystrophie qui comprend :

* La maladie de Fukuyama (12/100000 au Japon),

- * Le syndrome de Warburg-Walker, sans doute très proche de la "muscle-eye-brain disease" : glaucome, cataracte, anomalies cornéennes, retard mental, hydrocéphalie... [9],
- * La dystrophie musculaire congénitale avec hypomyélinisation.

Pour l'anesthésie des dystrophies musculaires :

- La fragilité de la membrane musculaire de ces patients (marquée par une rhabdomyolyse chronique : CPK > 4 fois la normale) et la présence d'une régénération musculaire (présence de récepteurs à l'acétylcholine extrajonctionnels ?) entraînent un **risque de rhabdomyolyse aiguë avec hyperkaliémie en cas d'exposition à un agent halogéné et/ou à la succinylcholine** [2, 10, 11]. De nombreux cas ont été décrits dans la littérature pour les maladies de Duchenne et de Becker, et sont parfois rapportés comme des hyperthermies malignes ou des pseudo-hyperthermies malignes [12]. Les tests à la caféine et à l'halothane sont difficiles à interpréter dans ces cas à cause de la fragilité de ces muscles et des modifications de concentrations en Ca myoplasmique entraînées par la pathologie (voir exposé de R. KRIVOSIC-HORBER). Les halogénés et la succinylcholine sont donc à éviter chez ces patients.
- Sauf pour les déficits en mérosine, il existe un **risque de pathologie cardiaque non lié à l'importance de la pathologie musculaire** : blocs de conduction avec risque de BAV complet (Emery-Dreifuss), troubles du rythme, cardiomyopathie [3].
- Pour la maladie d'Emery-Dreifuss, la présence de contractures au niveau de la colonne vertébrale ("rigid spine syndrome") peut rendre l'intubation trachéale difficile [13].

2.2.2. Les myopathies congénitales :

Ce sont les myopathies qui présentent une anomalie de structure à l'examen histologique. Il est probable que les progrès en biochimie moléculaire et en génétique en provoqueront une reclassification. Ces myopathies sont en général modérées, se caractérisant essentiellement par une faiblesse musculaire et des contractures ; elles sont peu ou pas progressives et entraînent essentiellement des problèmes orthopédiques (scoliose, luxation ou contracture de grandes articulations). Ce sont :

2.2.2.1. *La central core disease* : c'est la seule maladie musculaire qui soit associée à l'hyperthermie maligne (4, 14).

2.2.2.2. *La multicore ou minicore myopathy* : il semble que certains enfants qui en souffrent présentent une cardiomyopathie restrictive [15].

2.2.2.3. *La myopathie à bâtonnets* (némaline rod myopathy) : l'hypotonie est importante ; les principaux problèmes anesthésiques sont un syndrome restrictif, des troubles de déglutition et un faciès étroit avec pro ou micrognathie qui peut entraîner des difficultés d'intubation.

2.2.2.4. *La myopathie myotubulaire*, parfois associée à une cardiomyopathie.

Pour l'anesthésie des myopathies congénitales :

Bien qu'il y ait peu de données dans la littérature, par analogie à la central core disease on préfère utiliser une anesthésie sans agent déclenchant de l'hyperthermie maligne.

2.2.3. Les myotonies [16]

Ce sont les pathologies musculaires qui entraînent une persistance de la contraction musculaire après la contraction volontaire ou la stimulation d'un muscle. Il faut distinguer :

2.2.3.1. La dystrophie myotonique ou maladie de Steinert

C'est une affection autosomique dominante à pénétrance variable. Elle se caractérise essentiellement par une faiblesse musculaire et ses nombreuses manifestations extramusculaires qui ont des implications anesthésiques importantes. Il y a :

- Une forme congénitale : hypotonie avec fatigabilité musculaire majeure qui entraîne des troubles respiratoires. Au niveau du visage, aspect typique de la bouche en forme de tente. C'est une des causes musculaires de l'arthrogrypose.
- Une forme dont les signes cliniques apparaissent plus tardivement : hypotrophie des muscles masticateurs, faciès peu expressif, cataracte, myotonie...

Les implications anesthésiques de la maladie de Steinert sont :

- ▶ **La myotonie** qui peut être déclenchée par le froid, l'administration de succinylcholine ou d'anticholinestérasiques : il faut donc éviter l'hypothermie et l'administration de ces médicaments. Il est recommandé de titrer soigneusement la dose des agents curarisants non dépolarisants (monitorage de la curarisation) et d'utiliser de préférence des agents de courte durée d'action pour éviter de devoir administrer de la néostigmine.
- ▶ **L'atteinte cardiaque qui est constante**, même chez le nourrisson : troubles de conduction (bloc de branche, BAV complet), parfois prolapsus de la valve mitrale. Une cardiomyopathie avec décompensation cardiaque est d'apparition tardive mais est parfois le premier signe de la maladie dans des formes à symptomatologie musculaire fruste. Un bilan cardiaque est donc indispensable.
- ▶ **Une diminution de la réponse à l'hypercarbie** (apnées du sommeil) **et une grande sensibilité aux effets respiratoires des agents anesthésiques** (barbituriques, propofol, morphiniques, benzodiazépines) qui peut entraîner un retard de réveil, des apnées postanesthésies ou même nécessiter une ventilation prolongée.
- ▶ **Une atteinte du système gastro-intestinal** avec dysphagie, diminution de la vidange gastrique et tendance à l'iléus paralytique. Il est donc prudent de placer une sonde gastrique même pour une intervention de courte durée.
- ▶ **Il n'y a pas d'association avec l'hyperthermie maligne** mais des situations d'hypermétabolisme peropératoire ou postopératoire ont été décrites.

2.2.3.2. Les myotonies non dystrophiques

Ce sont les pathologies où la myotonie est isolée et en général associée à une hypertrophie musculaire. Ce sont :

- *La myotonie congénitale* (maladie de Thomsen si dominante, de Becker si récessive) : certains patients ont un traitement symptomatique à base de quinidine ou de mexilétine. Un cas de réaction hypermétabolique peropératoire similaire à une crise d'hyperthermie maligne a été décrit [17].
- *La paramyotonie congénitale*, qui est très proche et peut-être identique à la paralysie périodique familiale hyperkaliémique car elle est provoquée par le froid et entraîne une hyperkaliémie (5 à 7 mmol/L) (voir plus loin).
- *Le syndrome de Schwartz Jampel* : il existe une activité continue de la fibre musculaire qui entraîne un blépharophimosis, une microstomie, une raideur généralisée et finalement des anomalies ostéoarticulaires avec nanisme. Un cas de réaction hypermétabolique peropératoire similaire à une crise d'hyperthermie maligne a été décrit [18].

Les implications anesthésiques des myotonies non dystrophiques sont :

- *La myotonie* qui peut être déclenchée par le froid, l'administration de succinylcholine ou d'anticholinestérasiques : il faut donc éviter l'hypothermie et l'administration de ces médicaments. Etant donné que la réponse myotonique est un phénomène postsynaptique, ni l'anesthésie générale ou locorégionale, ni même les curares non dépolarisants ne sont efficaces pour la traiter. Il est recommandé de titrer soigneusement la dose des agents curarisants non dépolarisants (monitorage de la curarisation) et d'utiliser de préférence des agents de courte durée d'action pour éviter de devoir administrer de la néostigmine.
- *Il n'y a pas d'association avec l'hyperthermie maligne* mais des situations d'hypermétabolisme peropératoire ou postopératoire ont été décrites.
- *En cas de malade de Schwartz Jampel*, l'intubation peut être difficile.

2.2.4. Les myopathies métaboliques :

Elles sont dues à une déficience enzymatique au niveau d'une des voies métaboliques qui permettent au muscle de fabriquer de l'ATP. Ce sont essentiellement :

2.2.4.1. Les myopathies mitochondriales (voir plus loin).

2.2.4.2. Les pathologies du transport de la carnitine :

La carnitine est indispensable pour le transport des acides gras dans les mitochondries et pour l'évacuation des esters toxiques d'acylcarnitine hors de celles-ci. Un déficit en carnitine ou un problème de transport intracellulaire de celle-ci entraîne donc une incapacité des tissus à utiliser les acides gras pour leurs besoins énergétiques : ils sont donc glucose-dépendants.

En dehors de formes néonatales avec insuffisance hépatique majeure et hypotonie, la pathologie la plus fréquente est le déficit en carnitine-palmityl transférase II qui se caractérise par une intolérance au jeûne et à l'effort (accès de rhabdomyolyse) [19].

Les implications anesthésiques pour les pathologies du transport de la carnitine consistent essentiellement à **assurer les besoins en glucides du patient** (perfusion glucosée) dès le début de la période de jeûne. En cas de déficit primaire ou secondaire (traitement adjuvant des troubles de la β -oxydation des acides gras), la dose orale de carnitine (en moyenne 100 mg/kg/j) sera poursuivie jusqu'au jour de l'intervention ; cette dose permet d'assurer des taux tissulaires suffisants de carnitine pendant environ 48 heures.

2.2.4.3. Certaines glycoséoses :

- La glycoséose type II ou maladie de Pompe :

Il s'agit d'un déficit en maltase acide qui entraîne une infiltration de tous les muscles, y compris le myocarde, par des dépôts de glycogène. Il en existe des formes néonatale (cardiomyopathie congestive), infantile tardive (myopathie proximale progressive avec insuffisance respiratoire terminale) et adulte (myopathie des ceintures).

Les principaux problèmes anesthésiques sont liés à l'atteinte cardiaque et à l'infiltration de la langue (forme néonatale).

- La glycoséose type V ou maladie de McArdle :

Le déficit en phosphorylase musculaire entraîne une accumulation de glycogène dans le muscle strié. Il s'agit d'une affection souvent asymptomatique en dehors d'une fatigabilité et de crampes à l'effort. On peut observer une rhabdomyolyse en cas d'effort important, d'hypoglycémie ou de diminution importante du débit sanguin musculaire [20].

- Le déficit en phosphofructokinase musculaire : rarissime, de symptomatologie semblable à la maladie de McArdle.

Pour ces deux déficits enzymatiques musculaires, aucune précaution particulière n'est recommandée pour l'anesthésie sauf **éviter l'hypoglycémie** (apport glucosé en périopératoire) et l'utilisation d'un garrot pour la chirurgie, et prévenir le shivering au réveil.

2.2.5. Les paralysies périodiques familiales

Ce sont en fait des maladies héréditaires des canaux ioniques à Na, Cl ou Ca (ou chanellopathies). Bien que les mécanismes des modifications de la kaliémie ne soient pas encore connus, ces maladies sont actuellement classifiées en fonction de la kaliémie qui y est associée au moment de l'accès de paralysie musculaire. Ce sont :

2.2.5.1. La paralysie familiale hypokaliémique

L'accès de paralysie flasque dure de quelques heures à quelques jours. Les muscles oculomoteurs, de la déglutition et le diaphragme sont épargnés. L'hypokaliémie est importante et peut entraîner un risque vital par troubles du rythme cardiaque. La crise peut être provoquée par le stress, le froid, un repas riche en glucides, une infection. Un cas documenté d'hyperthermie maligne a été rapporté [21].

2.2.5.2. La paralysie familiale hyperkaliémique

L'accès de paralysie dure de quelques minutes à quelques heures : il est en général localisé à un groupe de muscles au repos après un effort. La crise peut être enrayée si le patient met les muscles en mouvement quand il ressent des signes prémonitoires (acroparesthésies). Il peut y avoir une dysphagie et une faiblesse respiratoire mais les muscles oculomoteurs sont épargnés. La kaliémie augmente rapidement au cours de la crise qui est déclenchée par le froid, l'hypoglycémie (jeûne prolongé), le stress.

2.2.5.3. La paralysie familiale normokaliémique [22]

Certains considèrent qu'il s'agit d'une variante de la forme hyperkaliémique mais dont les accès sont plus longs.

Implications anesthésiques des paralysies périodiques familiales :

- ▶ **Eviter l'hypothermie** et le contact avec des objets froids ;
- ▶ **Eviter le stress** ;
- ▶ **Surveillance stricte de l'ECG à la recherche de signes d'hyper ou d'hypokaliémie** ;
- ▶ En cas de forme hypokaliémique : éviter l'apport de glucose et les agents β -adrénergiques, et prévoir des suppléments de K en péri-opératoire ; à considérer comme à risque d'hyperthermie maligne ;
- ▶ En cas de forme hyper ou normokaliémique : éviter un jeûne prolongé (perfusion glucosée dès le début du jeûne préopératoire) et les apports de K ; une déplétion préopératoire en K (diurétiques) peut être utile ;
- ▶ Etant donné que les muscles faciaux sont souvent épargnés par les crises de paralysie, il est recommandé de monitorer la curarisation à ce niveau.

3. LES CYTOPATHIES MITOCHONDRIALES [23, 24, 25]

3.1. Principe :

Le caractère multiorganique et évolutif des cytopathies mitochondriales (voir l'exposé de B. CHABROL) implique que leur prise en charge anesthésique doit prendre en compte :

- Les pathologies d'organes spécifiques présentées par le patient : épilepsie rebelle, polyhandicap, cardiomyopathie, troubles de conduction intracardiaque, faiblesse musculaire, troubles de déglutition, diabète sucré, insuffisance surrénalienne...
- Le fait que tous les agents anesthésiants ont un effet, souvent mal connu, sur le fonctionnement des mitochondries saines.
- Le fait que tout événement qui augmente la consommation d'O₂ ou les besoins énergétiques du patient (p. ex. : fièvre, infection, crise d'épilepsie...) peut entraîner une détérioration neurologique définitive [26].

Nous envisagerons successivement un résumé des données pharmacologiques actuellement connues puis des recommandations basées sur les cas rapportés dans la littérature. Ces données s'appliquent également à la myopathie mitochondriale acquise en cas de traitement à la zidovudine (AZT).

3.2. Connaissances pharmacologiques actuelles :

Il existe relativement peu de données sur l'effet des agents anesthésiants sur la fonction mitochondriale. De plus, ces données sont obtenues lors de tests *in vitro* dont les résultats sont difficiles à extrapoler à la pratique clinique car :

- Réalisés soit sur des préparations de mitochondries isolées soit sur des cellules,
- Avec des concentrations locales de l'agent testé très supérieures à celles rencontrées dans les circonstances cliniques habituelles.

En résumé :

- ▶ Le propofol inhibe le complexe I de la chaîne respiratoire *in vitro* (et découple l'oxydation et la phosphorylation, et diminue donc la production d'ATP des mitochondries isolées) mais est fréquemment utilisé sans problème ;
- ▶ Les barbituriques inhibent l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire ;
- ▶ Les benzodiazépines inhibent l'adénosine nucléotide translocase ;
- ▶ Le N₂O favorise la production de NO qui inhibe la trans-aconitase et certaines enzymes contenant du Fe dans la chaîne respiratoire ;
- ▶ La lidocaïne ne modifie pas la respiration mitochondriale ;
- ▶ Les deux isomères de la bupivacaïne inhibent le complexe I de la chaîne respiratoire (et diminuent la production d'ATP des mitochondries isolées), ce qui en explique une partie des effets cardiotoxiques en cas d'intoxication [27] ;
- ▶ La ropivacaïne perturbe moins le métabolisme mitochondrial que la bupivacaïne [28].

La conclusion commune à toutes ces études est que *la plupart des agents anesthésiques diminuent l'activité mitochondriale* et que la NADH ubiquinone réductase (= complexe I) est la partie de la chaîne respiratoire qui y est la plus sensible. Cependant, les agents intraveineux et inhalatoires ont tous déjà été utilisés sans problème chez des patients souffrant d'une cytopathie mitochondriale connue ou méconnue...

3.3. Recommandations :

Les enfants souffrant d'une maladie mitochondriale sont anesthésiés pour des procédures :

- Diagnostiques : CT-scan, IRM, biopsies, électrorétinogramme...
- Thérapeutiques : Nissen, gastrostomie percutanée, soins dentaires, orthopédie...

Les risques de morbidité ou de mortalité associés à l'anesthésie ou à la sédation réalisée pour permettre ces procédures sont essentiellement liés à l'état préopératoire de l'enfant (notamment le nombre d'organes atteints). Par ailleurs, la présence d'une myopathie mitochondriale ne semble pas être un facteur de risque de développer une hyperthermie maligne en présence d'agents déclenchants (voir exposé de R. KRIVOSIC-HORBER). Le cas d'un enfant de 2 ans anesthésié à l'halothane pour une biopsie musculaire a cependant été décrit : une rigidité avec tachycardie, hyperkaliémie, acidose métabolique, hyperthermie à 38°C et myoglobulinurie est apparue après l'injection de succinylcholine. L'enfant a bien répondu au dantrolène et au refroidissement externe mais aucun test dynamique (caféine, halothane) n'a été réalisé et la biopsie musculaire a montré à la fois des fibres musculaires en régénérescence et des "ragged fibers" [29].

A la lumière des cas rapportés dans la littérature, les précautions suivantes sont actuellement recommandées chez le patient chez qui une pathologie mitochondriale est connue ou soupçonnée :

- (1) *Eviter toute anesthésie/chirurgie électorale si le patient présente une infection et/ou de la fièvre* : car les cytokines, dont le Tumor Necrosis Factor, inhibent certains complexes de la chaîne respiratoire et diminuent donc la marge de sécurité du patient en matière de consommation d'O₂ et de production d'ATP [26].
- (2) Outre l'examen préanesthésique habituel, il faut réaliser un *bilan des différents organes cliniquement atteints* :
 - SNC : épilepsie ? qualité du contact possible ? polyhandicap ? troubles de déglutition ? signes de démyélinisation lors d'un bilan IRM antérieur ?
 - Connaître la concentration sanguine habituelle de lactates du patient (NB : réaliser le prélèvement veineux sans garrot).
 - Muscles : hypotonie ? contractures ? scoliose ?
 - Fonction respiratoire : infections fréquentes ? capacité à tousser ? SpO₂ à l'air ? Apnées centrales et/ou obstructives ? Se souvenir que *ces patients ont habituellement une réponse diminuée à l'hypoxie et/ou à l'hypercarbie* [23, 24].
 - Fonctions hépatique et rénale : protéines sériques, enzymes hépatiques, urée...
 - Système digestif : dénutrition ? régime particulier ? tolérance du jeûne ? reflux gastro-œsophagien ?
- (3) Même en l'absence de signes d'appel cliniques, *réaliser un bilan cardiologique* qui comprend un ECG (troubles de la conduction ? troubles du rythme ?) et une échocardiographie (cardiomyopathie ?). Si le patient est déjà porteur d'un pacemaker, les caractéristiques de fonctionnement de celui-ci doivent être connues et les précautions habituelles en matière d'interférence électrique seront prises.
- (4) Poursuivre le traitement médical habituel (antiépileptiques, carnitine, coenzyme Q, etc...) jusqu'au jour de l'intervention.
- (5) Jeûne préanesthésique : les règles de jeûne habituelles sont observées. Si l'enfant tolère mal le jeûne, une perfusion d'électrolytes glucosée à 5 % sera posée dès le début de la période de jeûne.
- (6) Prémédication : éviter les sédatifs vu la diminution de réponse à l'hypoxie et /ou à l'hypercarbie, surtout si l'enfant présente des problèmes respiratoires en préopératoire.
- (7) Agent d'induction : l'induction sera inhalatoire ou intraveineuse, selon les circonstances, les risques particuliers et la préférence de l'anesthésiste ; *le sévoflurane ou l'isoflurane* sont préférables à l'halothane car ils dépriment moins la fonction myocardique et provoquent moins de troubles de conduction que l'halothane [23, 30]. En cas d'induction IV, *le propofol* semble préférable aux barbituriques et la dose en sera titrée pour éviter tout surdosage. On utilisera de préférence la solution à 2 % pour limiter la surcharge lipidique.

- (8) Morphiniques : les patients souffrant d'une cytopathie mitochondriale semblent particulièrement sensibles aux effets respiratoires des morphiniques : la dose en sera donc soigneusement titrée. Aucune expérience du rémifentanyl n'a encore été décrite dans cette indication.
- (9) Agent curarisant : les rares données de la littérature sont souvent contradictoires et difficiles à interpréter car le statut musculaire du patient n'est pas toujours décrit (hypotonie ? amyotrophie ?) : ainsi, des cas de sensibilité exagérée au mivacurium [31] et au rocuronium [32] ont été décrits, mais aussi une réponse normale au vécuronium [33]. Même en l'absence d'amyotrophie, il est essentiel de monitorer l'effet de l'agent curarisant utilisé, le meilleur choix étant sans doute l'*atracurium* [23] ou le *cisatracurium* dont le métabolisme est indépendant des fonctions rénale et hépatique. Un cas de sensibilité particulière à l'*atracurium* a été décrit, mais il est probable que dans ce cas son effet a été potentialisé par le rocuronium administré au préalable au patient [32]. Comme toujours en cas d'atteinte musculaire, il est prudent d'éviter la succinylcholine pour éviter hyperkaliémie et/ou rhabdomyolyse.
- (10) Liquides peropératoires : on évite d'utiliser une solution contenant du lactate (RINGER LACTATE, Hartmann) mais il est important *d'assurer un apport suffisant de glucose*.
- (11) Monitoring : le monitoring standard est utilisé ; on veille tout particulièrement à assurer une bonne oxygénation, à éviter hyper et hypoventilation et toute hypotension ou hypovolémie ; on mesure régulièrement la glycémie (l'idéal est de maintenir une *normoglycémie* car l'hyperglycémie peut provoquer une augmentation de la production d'acide lactique), la lactacidémie et la gazométrie veineuse ou artérielle. Le NaHCO_3 peut être utilisé en cas d'acidose métabolique. Une acidose lactique chronique importante peut être par l'administration IV de 50 mg/kg de dichloroacétate en 30 minutes. Le dichloroacétate augmente la transformation des lactates en pyruvates en stimulant la pyruvate déshydrogénase.
- (12) Anesthésie locorégionale : elle peut être utilisée, sauf contre-indication spécifique ou refus parental, car elle permet de diminuer les besoins en anesthésiques généraux (et souvent d'éviter l'usage de morphiniques et de curarisants) et d'assurer une analgésie postopératoire de qualité. En cas de bloc central, le rapport risque/bénéfice de la technique doit être évalué au cas par cas : par exemple, risque technique accru en cas de déformation importante du rachis ou présence de lésions de démyélinisation médullaire qui pourraient provoquer une plus grande sensibilité de ces structures aux effets toxiques locaux des AL... De plus, il faut anticiper les possibles répercussions du bloc sur la fonction respiratoire ou l'hémodynamique du patient.
- (13) Prévenir l'hypothermie périopératoire pour éviter le shivering au réveil.
- (14) Prévoir une analgésie périopératoire de qualité pour diminuer la réaction de stress, même si cela implique un séjour en unité de soins intensifs pour assurer la ventilation postopératoire.

4. L'ENFANT A RISQUE D'HYPERTHERMIE MALIGNNE

Il s'agit de l'enfant qui souffre d'une pathologie reconnue comme étant associée à l'hyperthermie maligne (principalement la central core myopathy) [4] ou dont un

membre de la famille a présenté une crise d'hyperthermie maligne et qui n'a pu encore subir une biopsie musculaire pour réaliser un test de contraction à l'halothane et à la caféine (voir exposé de R. KRIVOSIC-HORBER). Le grand principe est d'éviter les halogénés et la succinylcholine. Il s'agit donc de réaliser une anesthésie totale intraveineuse associée ou non à une ALR selon la procédure réalisée. L'administration prophylactique de dantrolène par voie orale ou intraveineuse n'est plus recommandée, mais celui-ci sera immédiatement disponible en salle d'opération. On utilisera un ventilateur sans évaporateur d'halogénés (pour éviter tout "réflexe" malheureux en cours d'anesthésie), équipé de nouveaux tuyaux et de chaux sodée fraîche et qui aura été rincé avec un débit de 10 L/min d'O₂ pendant au moins 30 minutes afin d'en éliminer toute trace d'agent halogéné.

Tableau 1 : traitement de la crise d'hyperthermie maligne.

- ▶ Demander de l'aide.
- ▶ Arrêter immédiatement l'administration de tout agent halogéné :
 - Hyperventiler en O₂ pur,
 - Retirer l'évaporateur du circuit (risque de fuites),
 - Changer la chaux sodée contenue dans l'absorbant et les tuyaux du ventilateur (effet réservoir).
- ▶ Administrer rapidement une première dose de dantrolène 2,5 mg/kg : chaque flacon contient 20 mg de dantrolène et 3 g de mannitol et doit être dilué avec 60 mL d'eau stérile. Des doses supplémentaires de 1 mg/kg en sont administrées jusqu'au contrôle des signes cliniques d'HM (tachycardie, rigidité, hyperthermie). Il n'est pas rare de devoir dépasser 10 mg/kg.
- ▶ Monitorer l'EtCO₂ et les gaz du sang (artériel ou veineux central) ainsi que le K et le Ca, prélever une myoglobininémie, une hémostase complète et une hémoculture.
- ▶ Administrer du NaHCO₃ selon les gaz du sang.
- ▶ Refroidir le patient s'il est hyperthermique : irriguer l'estomac, la vessie et la cavité opératoire (sauf en cas de thoracotomie : risque d'arrêt cardiaque) avec du NaCl 0,9 % glacé ; recouvrir le patient de sacs de glace pilée...
- ▶ En cas de troubles du rythme cardiaque, utiliser les antiarythmiques selon les algorithmes habituels sauf les anticalciques (risque de collapsus).
- ▶ En cas d'hyperkaliémie aiguë, administrer du Ca ; si l'hyperkaliémie est progressive essayer d'hyperventiler le patient et administrer un mélange de glucose + insuline (10 UI dans 50 mL de glucose 30 ou 50 %) à titrer en fonction de la kaliémie.
- ▶ Placer une sonde urinaire pour suivre la diurèse et diagnostiquer une rhabdomyolyse.
- ▶ Prévenir l'insuffisance rénale aiguë : assurer la normovolémie ! Le mannitol est déjà administré avec le dantrolène.
- ▶ Suivi postanesthésique :
 - Admission aux soins intensifs pendant 48 heures,
 - Dantrolène IV 1 mg/kg/6 heures jusqu'à normalisation des signes cliniques et biologiques (K, myoglobininémie),
 - Suivre : CPK, K, Ca, température, gaz du sang, diurèse,
 - Prévenir le patient et sa famille et les adresser à un centre référence.

Tableau 2 : causes de rhabdomyolyse aiguë chez l'enfant (d'après [7]).

- * Origine ischémique : *syndrome des loges*
obstruction vasculaire
hyperthermie majeure
état de mal convulsif
foudroiement, électrocution
- * Problème de terrain : *myopathies*
suite au jeûne : carnitine ?
suite à l'effort : glycogénose ?
suite à l'utilisation de succinylcholine et/ou d'halogénés :
dystrophies, myotonies, paralysie périodique,
hyperthermie maligne
- * Origine toxique ou infectieuse : intoxication au CO
syndrome malin aux neuroleptiques
venin de certains serpents ou araignées
infection virale : Coxsackie, Influenza
infection bactérienne : Clostridium, malaria

Les causes possibles de rhabdomyolyse postanesthésie sont en italique.

Tableau 3 : anesthésie/sédation pour la biopsie musculaire chez l'enfant.

- Principe : éviter les halogénés et la succinylcholine.
- Précautions : en cas de biopsie pour réaliser des tests dynamiques (HM) ou métaboliques (maladie mitochondriale) contacter le laboratoire pour choisir la technique qui interfère le moins avec ces tests.
- Notre choix : inhalation de MEOPA suivie de la pose d'une voie veineuse, alfentanil + propofol en IV et réalisation d'un bloc du nerf fémoral (lidocaïne).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Weglinsky MR, Wedel DJ, Engel AG. Malignant hyperthermia testing in patients with increased serum creatine kinase levels. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 1038-41.
- 2 Larach MG, Rosenberg H, Gronert GA, Allen GA. Hyperkalemic cardiac arrest during anesthesia in infants and children with occult myopathies. *Clin Pediatr* 1997 ;36 : 9-16.
- 3 Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curr Opinion in Cardiology* 1997 ; 12 : 329-43.
- 4 Adnet P. Effets secondaires sévères des curares chez l'enfant. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000 ; 19 suppl 2 : 412-6.
- 5 Hannallah RS, Kaplan RF. Jaw relaxation after a halothane/succinylcholine sequence in children. *Anesthesiology* 1994 ; 81 : 99-103.
- 6 Adnet P, Krivosic-Horber R. Hyperthermie maligne et nouveaux agents halogénés. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000 ; 19 : fi 115-7.

- 7 Hue V, Martinot A, Fourier C et al. Rhabdomyolyses aiguës de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1998 ; 5 : 887-95.
- 8 Fierobe L, Nivoche Y, Mantz J et al. Perioperative severe rhabdomyolysis revealing susceptibility to malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 263-5.
- 9 Gropp A, Kern C, Frei FJ. Anaesthetic management of a child with muscle-eye-brain disease. *Paediatr Anaesth* 1994 ; 4 : 197-200.
- 10 Goresky GV, Cox RG. Inhalation anesthetics and Duchenne's muscular dystrophy. (editorial). *Can J Anesth* 1999 ; 16 : 525-8.
- 11 Nakazato A, Shime H, Morooka K, Nonaka I. Anesthesia-induced rhabdomyolysis in a patient with Fukuyama type prout congenital muscular dystrophy. *Brain & Development* 1983 ; 5 : 198 (abstract).
- 12 Kleopa KA, Rosenberg H, Heiman-Patterson T. Malignant hyperthermia-like episode in Becker muscular dystrophy. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 1535-7.
- 13 Jensen V. The anaesthetic management of a patient with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Can J Anaesth* 1996 ; 43 : 968-71.
- 14 Otsuka H, Komura Y, Mayumi T et al. Malignant hyperthermia during sevoflurane anesthesia in a child with central core disease. *Anesthesiology* 1991 ; 75 : 699-701.
- 15 Willemsen MAAP, van Oort AM, Sengers RCA, Gabreels FJM. Multicore myopathy with restrictive cardiomyopathy. *Acta Paediatr* 1997 ; 86 : 1271-4.
- 16 Russell SH, Hirsch NP. Anaesthesia and myotonia. *Br J Anaesth* 1994 ; 72 : 210-6.
- 17 Haberer JP, Fabre F, Rose E. Malignant hyperthermia and myotonia congenita (Thomsen's disease) (letter). *Anaesthesia* 1989 ; 44 : 166.
- 18 Ray S, Rubin P. Anaesthesia in a child with Schwartz Jampel syndrome. *Anaesthesia* 1994 ; 49 : 600-2.
- 19 Katsuya H, Msumi M, Ohtan Y et al. Postanesthetic anuric renal failure due to carnitine palmitoyl transferase deficiency. *Anesthesiology* 1988 ; 68 : 945-8.
- 20 Lobato EB, Javelle GM, Urdaneta F, Malias MA. Non cardiogenic pulmonary edema and rhabdomyolysis after protamine administration in a patient with unrecognized McArdle's disease. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 303-5.
- 21 Lambert C, Blanloeil Y, Krivosic Horber R et al. Malignant hyperthermia in a patient with hypokaliemic periodic paralysis. *Anesth Analg* 1994 ; 79 : 1012-4.
- 22 Walsh F, Kelly D. Anaesthetic management of a patient with familial normokaliemic periodic paralysis. *Can J Anaesth* 1996 ; 43 : 684-6.
- 23 Wallace JJ, Perndt H, Skinner M. Anaesthesia and mitochondrial disease. *Paediatr Anaesth* 1998 ; 8 : 249-54.
- 24 Thompson VA, Wahe JA. Anesthetic considerations in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Anesth Analg* 1997 ; 85 : 1404-6.
- 25 Maslow A, Lisbon A. Anesthetic considerations in patients with mitochondrial dysfunction. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 884-6.
- 26 Casta A, Quackenbusch EJ, Houck CS, Korson MS. Perioperative white matter degeneration and death in a patient with a defect in mitochondrial oxidative phosphorylation. *Anesthesiology* 1997 ; 85 : 420-5.
- 27 Sztark F, Nouette-Gaulain K, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Absence of stereospecific effect of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 456-62.
- 28 Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cells mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 1340-9.
- 29 Ohtani Y, Mike T, Ishitsu T et al. A case of malignant hyperthermia with mitochondrial dysfunction. *Brain & Development* 1985 ; 7 : 249 (abstract).
- 30 Lauwers MH, Van Lersberghe C, Camu F. Inhalation anaesthesia and the Kearns-Sayre syndrome. *Anaesthesia* 1994 ; 49 : 876-80.
- 31 Naguib M, El Dawlatly AA, Ashour L et al. Sensitivity to mivacurium in a patient with mitochondrial myopathy. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 1506-9.
- 32 Finsterer J, Stratil U, Buttner R, Sporn P. Increased sensitivity to rocuronium and atracurium in mitochondrial myopathy. *Can J Anaesth* 1998 ; 45 : 781-4.

- 33 Wiesel S, Bevan JC, Samuel J, Donati F. Vecuronium neuromuscular blockade in a child with mitochondrial myopathy. *Anesth Analg* 1991 ; 72 : 696-9.