Coup de chaleur d'exercice, hyperthermie maligne per-anesthésique et pathologies musculaires

L. Bourdon[a/b], E. Sagui[a/c], N. Monnier[d], N. Koulmann[a/b], F. Canini[a/b], C. Brosset[c], J. Lunardi[d].

a. Institut de recherche biomédicale des armées, BP 73 – 91223 Brétigny-sur-Orge Cedex.
b. École du Val-de-Grâce, 1 place Alphonse Laveran – 75230 Paris Cedex 05.
c. Hôpital d'instruction des armées Laveran, BP 60149 – 13384 Marseille Cedex 13.
d. Hôpital Michalon, CHU Grenoble, boulevard Chantourne – 38700 La Tronche.

Résumé

La description pathogénique de la crise d'hyperthermie maligne peranesthésique dessine un cadre dont il est licite de poser la question de savoir s'il pourrait également s'appliquer à certains cas de coups de chaleur d'exercice. En effet, crise hyperthermie maligne et coup de chaleur grave présentent de fortes similitudes cliniques. La recherche d'anomalies, du type de celles observées chez les patients Hypertermie maligne, chez des sujets victimes d'un coup de chaleur d'exercice, en retrouve avec une fréquence notablement plus élevée que dans la population générale, quel que soit le moyen d'investigation utilisé (test de contracture *in vitro*, étude métabolique par spectroscopie de résonnance magnétique statique et dynamique du phosphore 31, études génétiques…). Ces liens sont confortés par la description de plus en plus fréquente de co-occurrence de ses deux pathologies chez le même individu ou dans la même famille. La description précise des mécanismes musculaires pathogéniques de la crise hyperthermie maligne, d'une part, et en jeu dans l'exercice physique, d'autre part, permet de comprendre en quoi le coup de chaleur d'exercice peut résulter d'un dysfonctionnement de type myopathie infraclinique. Ce cadre théorique est cependant rarement constaté dans les faits.

Mots-clés : Couplage excitation-contraction. Myopathie. Récepteur à la ryanodine. Test de contracture *in-vitro* (IVCT).

Abstract
EXERTIONAL HEAT STROKE, MALIGNANT HYPERTHERMIA AND MUSCULAR DISEASES.

Can the pathogenic description of the malignant hyperthermia crisis be used to describe to some cases of exertional heatstroke? The question is relevant since malignant hyperthermia crisie and severe EHS share several specific clinical features. Most abnormalities currently observed in malignant hyperthermia patients are found in exertional heatstrokes at a much higher rate than in the general population whatever the investigation means used -in vitro contracture tests, magnetic resonance spectroscopy of phosphorus 31 in muscles during static and dynamic tests, genetic studies…. Occurrences of both pathologies in the same subject or the same family are more and more frequently reported. A precise description of the muscular mechanisms in both malignant hyperthermia crises and normal physiologic contractions at cellular level allows us to understand how exertional heatstroke can result from a myopathic muscular malfunctioning. However this conceptual frame actually is rarely encountered.

Keywords: Excitation-contraction coupling. IVCT. Myopathy. Ryanodine receptor.

DOSSIER

Introduction

L'hypothèse myopathique du coup de chaleur d'exercice est fondée sur la proximité clinique et biologique des deux accidents très particuliers que sont la crise d'Hyperthermie maligne peranesthésique (HM) et la phase initiale du Coup de chaleur d'exercice grave (CCE). En effet, les deux tableaux cliniques sont caractérisés, dans leurs formes typiques, par une altération générale avec hyperthermie, hypermétabolisme et rhabdomyolyse, survenant pendant ou au décours immédiat d'un évènement extrême : une anesthésie générale gazeuse dans le premier cas et un effort intense et prolongé dans le second. Les liens entre les deux pathologies ont été évoqués dès la fin des années 70 (1-2), et analysés sous des angles différents selon les auteurs : clinique, paraclinique et plus récemment génétique, au fur et à mesure de l'avancée des connaissances. Curieusement,

L. BOURDON, médecin chef des services, praticien professeur agrégé de recherche. E. SAGUI, médecin en chef, praticien professeur agrégé de neurologie. N. MONNIER, PhD, attaché de recherche. N. KOULMANN, médecin en chef, praticien professeur agrégé de recherche. F. CANINI, médecin en chef, praticien professeur agrégé de recherche. C. BROSSET, médecin chef des services, référent national clinique du CCE, praticien certifié de neurologie. J. LUNARDI, docteur en pharmacie, professeur d'université.
Correspondance : L. BOURDON, chef SMCF, Institut de recherche biomédicale des armées, BP 73 – 91223 Brétigny-sur-Orge Cedex.
E-mail : lionel.bourdon@irba.fr

cela n'a pas vraiment éclaircit la situation, les deux entités HM et CCE se révélant bien plus complexes que cela n'était imaginé initialement.

Cet article vise à analyser ce qui lie ces deux pathologies selon une présentation historique mieux adaptée à faire comprendre les points qui expliquent les actuelles conséquences médico-militaires du coup de chaleur d'exercice.

L'hyperthermie maligne peranesthésique

L'histoire de l'hyperthermie maligne peranesthésique commence dramatiquement le 8 avril 1960 quand un jeune étudiant de l'Université de Melbourne est fauché par une voiture alors qu'il se rendait en cours (3). Il est immédiatement amené au service des urgences du *Royal Melbourne Hospital*, où sa mère et lui paniquent à l'idée de devoir subir une anesthésie générale. En effet, dix de leurs proches sont décédés au cours ou au décours immédiat d'une anesthésie générale. L'enquête anesthésique ayant corroboré les faits, l'anesthésiste décide de ne pas utiliser l'éther, incriminé dans tous les cas antérieurs, et d'employer plutôt l'halothane. Très rapidement après le début de l'anesthésie, le patient présente des signes anormaux. Il survivra après une prise en charge énergique. L'étude de cette famille si spéciale permet d'attribuer une cause génétique à une pathologie alors peu connue et rare mais qui avait déjà été décrite et qui devient l'hyperthermie maligne peranesthésique (4).

Dans les années qui suivent, la description de la maladie et de ses caractéristiques est précisée d'autant plus rapidement que les anesthésies gazeuses sont alors très largement employées, en particulier chez l'enfant.

La crise d'hyperthermie maligne peranesthésique

La crise HM survient au cours ou au décours immédiat d'une anesthésie générale. Elle est déclenchée par les agents anesthésiques volatils halogénés (halothane, isoflurane, sévoflurane…) et par la succinylcholine, agent bloquant neuromusculaire de type dépolarisant qui raccourcit le délai de survenue et augmente l'intensité de la crise plus qu'elle ne la provoque (5-6).

La crise réalise typiquement un état hypermétabolique aigu avec rigidité musculaire. L'hypermétabolisme rend compte des signes observés par l'anesthésiste : augmentation de la production de CO_2, des signes en rapport avec l'adaptation circulatoire et respiratoire à cet état et hyperthermie. Dans sa forme fulminante, la crise HM s'accompagne d'une contracture musculaire généralisée conduisant à une rhabdomyolyse massive et à une défaillance multiviscérale. Bien que le myocarde ne soit pas directement impliqué par le processus, l'hyperthermie supérieure à 40 °C induit une dysfonction myocardique qui contribue au très mauvais pronostic des crises s'accompagnant d'une température élevée (6), puisqu'en l'absence de traitement par le dantrolène, l'issue de la crise est fatale dans la grande majorité des cas. Les signes cardinaux de la crise HM sont la rigidité musculaire, l'augmentation de la production de CO_2, l'hyperthermie et la rhabdomyolyse, mais chacun d'entre eux peut manquer ; le diagnostic de la rhabdomyolyse est souvent rétrospectif, avec une simple élévation des taux de créatine-kinase. Aucun de ces signes, pris isolément, n'est spécifique face à la diversité des événements qui peuvent survenir pendant une anesthésie (6).

L'expression clinique de l'HM est donc hétérogène ; à côté des formes fulminantes, il existe des formes non rigides, à rigidité limitée aux masséters, d'évolution « lente », à révélation pendant la période du réveil, sans hyperthermie… Les marques les plus insolites de l'hétérogénéité sont le caractère inconstant du déclenchement de la crise chez les personnes sensibles exposées aux agents dangereux, la plus grande fréquence de survenue de la crise dans l'adolescence et chez l'adulte jeune, le rôle favorisant du contexte de l'urgence.

En dehors de la crise HM, aucune anomalie ou particularité clinique ou paraclinique (une élévation du niveau basal de CPK est fréquemment constatée, sans être systématique) évoquant une pathologie sous-jacente en particulier de type myopathique n'est constatée. Les quelques rares travaux ayant visé à étudier la réponse physiologique, thermique et métabolique, de sujets HM à un exercice physique contraignant n'ont rien observé d'anormal (7). Il a donc été rapidement établi que l'HM est une maladie pharmaco-génétique infra-clinique.

Le rapprochement avec « l'hyperthermie de stress » observée chez le porc a constitué à cette époque une étape importante dans l'étude de l'HM puisque cela permettait de disposer d'un modèle animal. L'expression clinique de la crise HM du porc est très similaire à celle de l'homme, les animaux présentant une rigidité musculaire avec hypermétabolisme et hyperthermie. Autre similitude, la crise peut être facilement déclenchée par l'exposition aux gaz halogénés ce qui permet d'isoler des lignées d'animaux sensibles et donc de faire des études génétiques (8). Il y a cependant des différences notables entre les deux maladies : une crise peut être déclenchée chez le porc par le stress, en particulier du transport, ce qui posait un problème économique au moment où l'industrialisation de l'abattage porcin s'est mise en place, et les animaux sensibles présentent un phénotype légèrement différent de celui des animaux non sensibles. Ils présentent en effet un développement des masses musculaires plus rapide, qui explique l'extrême fréquence du trait HM (plus de 50 %) dans certains élevages, les animaux ayant été sélectionnés sur cette caractéristique (8).

Par certaines caractéristiques cliniques, d'autres pathologies humaines sont rapprochées de la crise HM. Ainsi, dès 1978, de la Bastaie et Poujol évoquent les similitudes cliniques entre le coup de chaleur d'exercice et la crise HM qui partagent la même gravité et la même triade clinique associant coma, rigidité musculaire et hyperthermie ; ces auteurs proposent de dénommer ces cas graves de coup de chaleur d'exercice « hyperthermie maligne d'effort » (1). Quelques années plus tard, Heraul, Et et al. observent que de nombreux patients ayant survécu à une hyperthermie maligne d'effort présentent des anomalies résiduelles en électromyographie, compatibles soit avec des lésions séquellaires soit avec une pathologie préexistante (2).

Il y a une trentaine d'années, les deux affections HM et CCE apparaissent donc cliniquement suffisamment

proches, pour que les formes graves de CCE soient appelées hyperthermie maligne d'effort. Dans les deux cas, une pathologie musculaire infraclinique est suspectée, dont l'expression serait dévoilée dans des conditions très spécifiques : l'exposition à un agent pharmacologique (gaz anesthésique halogéné) dans le premier cas, un exercice physique intense et prolongé à la chaleur dans le second. L'existence d'un syndrome très similaire déclenché par le stress ou l'halothane chez le porc conforte cette hypothèse (9).

Le test de diagnostic in vitro

L'hétérogénéité des formes cliniques rendant le diagnostic de certitude de l'HM difficile à assurer, un test robuste a dû être mis au point. L'exposition des individus à un agent déclenchant n'étant pas possible, le test s'oriente vers une exposition partielle et dans les années 80 un test de contracture *in vitro* (IVCT) est standardisé, de façon légèrement différente en Amérique du nord et en Europe (10). Ce test consiste en l'exposition de bandelettes musculaires (environ 25x2x2 mm^3) prélevées sous anesthésie à des concentrations croissantes d'halothane ou de caféine. Pour cela les fragments musculaires sont rapidement placés après prélèvement dans un bain de sérum physiologique dont la température, le pH et l'oxygénation sont contrôlés ; ils sont maintenus étirés à une tension optimale et soumis à une stimulation électrique à 1 ou 2 Hz pendant toute la durée du test. Quand les tests de viabilité sont réussis, l'halothane ou la caféine sont introduits à des concentrations progressivement croissantes directement dans le sérum physiologique baignant le fragment musculaire.

La positivité vis-à-vis de l'halothane ou de la caféine est définie par l'apparition d'une contracture supérieure à 0,2 N pour une exposition à une concentration inférieure ou égale à 2 % (v/v) d'halothane ou 2 mM de caféine (11). Ce test permet de définir trois classes de sujets, les sujets normaux présentant une réponse négative à l'halothane et à la caféine (phénotype HMN à l'IVCT) ; les sujets sensibles répondant de manière pathologique aux deux agents (phénotype HMS) et les sujets équivoques ne répondant qu'à l'une des deux molécules (phénotype HMeH en cas de positivité à l'halothane et HMeC en cas de positivité à la caféine). Ce test est très sensible puisqu'il est systématiquement positif chez les sujets ayant développé une crise HM typique (propositus HM), mais aussi dans leur famille, selon les probabilités mandéliennes d'une maladie génétique autosomique dominante.

Avec le temps et son application à un nombre de plus en plus important de sujets à partir de la fin des années 80, y compris pour d'autres maladies que l'HM, le test IVCT s'est avéré être assez peu spécifique. En effet, un certain nombre de myopathies cliniques telles que la maladie à *central core disease* (CCD) sont souvent positives au test IVCT tandis que d'autres le sont inconstamment (11). Ce test est également plus fréquemment positif ou équivoque que dans la population générale dans certaines enzymopathies musculaires de type déficit en myophosphorylase (maladie de McArdle), déficit en myoadénylate déaminase, déficit en carnitine-palmitoyltransférase (12) ainsi que dans certaines formes de rhabdomyolyse induite par l'exercice (13). Il a récemment été montré que le phénotype HMS pouvait également être observé dans les myopathies induites par les statines (14).

Ce test s'est également avéré être moins précis que la réponse dichotomique pour chacune des drogues et la franche différence de réponse entre propositus HM et sujets normaux pouvaient le faire initialement penser. En effet, les muscles des propositus HM se contracturent pour des concentrations d'halothane et de caféine bien inférieures aux seuils (2 %, 2 mM), tandis que ceux des sujets normaux ne sont pas sensibles à l'halothane et nécessitent des concentrations élevées de caféine (> 4mM) pour se contracturer. Mais dans de nombreux cas, et en particulier pour certaines myopathies, les réponses sont beaucoup moins évidentes avec des concentrations efficaces proches de la limite et souvent dissociées entre les deux agents pharmacologiques (sujets équivoques halothane ou caféine).

En 1991, deux équipes distinctes publient presque simultanément les résultats de tests IVCT effectués chez des sujets victimes de CCE : Hackl, et al. chez deux patients victimes d'hyperthermie d'exercice avec rhabdomyolyse dont l'un se révèle HMS (15), et Hopkins, et al. chez deux soldats ayant subi un CCE, tous deux équivoques halothane au test IVCT, un résultat également constaté dans la famille de ses sujets (16). Ces observations, confirmées depuis par quelques autres, montrent que la fréquence du phénotype HMS est nettement plus élevée chez les patient CCE que dans la population générale. Elles justifient l'action menée par le groupe interdisciplinaire de Marseille associant des équipes de l'HIA Laveran et du CHU de la Timone de faire une exploration musculaire spécifique chez tous les cas de coup de chaleur d'exercice grave survenant dans les armées depuis 2002 (17-19).

La lourdeur du test de contracture *in vitro*, qui impose un prélèvement chirurgical réalisé par un praticien expérimenté et qui ne peut être réalisé que dans quelques centres spécialisés a bien évidemment incité la recherche d'autres tests paracliniques fonctionnels ou anatomopathologiques. À ce jour, aucun ne s'est révélé avoir toutes les qualités nécessaires pour remplacer l'IVCT. Une mention particulière doit être faite pour l'analyse spectroscopique du phosphore 31 (^{31}P-SRM) statique et dynamique du muscle, qui objective de nombreuses anomalies chez les sujets HM ; anomalies dont la variabilité et l'absence de spécificité ne permet pas d'en faire un outil diagnostic suffisant à ce jour (20). Les études en ^{31}P-SRM de sujets CCE ont cependant permis d'objectiver des anomalies du fonctionnement musculaire chez la majorité de ces sujets (i.e. fonctionnement différent du normal, sans que cela ait la signification d'un dysfonctionnement), mais là aussi avec une grande variabilité de profils qui ne sont pas systématisables (17).

À la fin des années 90, force est de constater que les analyses anatomiques, biochimiques et spectroscopiques n'ont mis aucun signe spécifique, encore moins pathognomonique, en évidence pour les deux affections HM et CCE. Les relations formelles ente ces deux

pathologies n'ont pas été explicitées par les résultats des tests paracliniques disponibles, en particulier l'IVCT, qui se révèle cependant beaucoup plus fréquemment anormal chez les sujets CCE que chez dans la population générale (tab. I).

Tableau I. Récapitulatif des principales similitudes et différences observées chez des sujets normaux, porteurs de l'hyperthermie maligne peranesthésique (HM), de la myopathie « central core disease » (CCD) et chez le porc sensible au stress (HMS). Les croix donnent une valeur semi-quantitative de la fréquence du caractère considéré, normal (N) ou anormal (An) pour les différents items considérés : état clinique en l'absence de stimulation, valeur des taux sériques de créatine-phosphokinase (CPK), résultats au test de contracture *in-vitro* (IVCT) et à l'analyse musculaire par spectroscopie de résonance magnétique du phosphore 31, mutation du gène RyR1 ou d'un autre gène d'une protéine impliquée dans le Couplage excitation-contraction (CEC).

		Humain				Suidés
		Normal	HM	CCD	CCE	HMS
Clinique état basal	N	+++	+++	-	+++	+++
	An	-	-	+++	-	--
CPK repos	N	+++	++	++	+++	
	élevé	-	+	+	+	
CPK post-exercice	N	+++	++		++	
	élevé	-	+		+	
IVCT	HMN	+++	-	+	++	-
	HMe	-	-	+	+	-
	HMS	-	+++	++	+	+++
31P-MRS	N	++	-		+	
	An	+	+++		++	
RyR1	N	+++	+	+	++	-
	An	-	++	++	+	+++
Autre Mut. CEC	N	+++	+	++	++	
	An	-	+	+	+	

Les analyses génétiques

Le caractère génétique de l'HM et la disponibilité d'un modèle animal ont très rapidement conduits à des travaux de recherche spécifiques visant à isoler le gène touché, mais ce n'est qu'au cours des années 90 que la nature de la mutation est décrite chez le porc : la substitution d'une thymine par une cytosine en position 1843 qui conduit au remplacement d'un résidu arginyl en position 615 du récepteur à la ryanodine de type 1 (RyR1) par un résidu cystéinyl (11, 21). RyR1 est le canal du réticulum sarcoplasmique qui libère le calcium au cours du couplage excitation contraction (fig. 1). Très rapidement, on découvrira que cette mutation conduit à une forme typique d'hyperthermie maligne chez l'homme également mais qu'elle n'est que rarement retrouvée dans les familles HM. D'autres mutations du même gène sont progressivement découvertes, beaucoup affectant la même région de la protéine (11).

Le gène RyR1, situé sur le chromosome 19 (19q13.1) fait 158 kb de long et comporte 106 exons : c'est le plus gros gène connu de l'organisme. Plus de 180 différences par rapport au génotype commun ont été décrites, dont environ la moitié sont familiales. Pour une trentaine de ces différences, la caractérisation *in vitro* de leurs fonctionnalités a confirmé leur caractère pathogène ; elles correspondent donc aux mutations vraies. Les différences de localisation sur la protéine pourraient expliquer la variabilité clinique de l'HM (22). Dix de ces mutations ont également été décrites chez des patients souffrant de la myopathie CCD, qui présentent alors fréquemment le phénotype HMS, mais pas constamment (11).

Des mutations du gène de RyR1 ne sont cependant retrouvées que dans environ 70 % des propositus HM et de leur famille. À ce jour, le phénotype HM a pu être rattaché à des mutations de cinq autres gènes : le gène CACNAS1 situé sur le chromosome 1, codant pour la sous-unité $\alpha 1$ du récepteur aux dihydropyridines, le canal calcique sarcolemmal dont l'ouverture par les potentiels d'action déclenche le Couplage excitation contraction (CEC), le gène SCN4A sur le chromosome 17 codant pour la sous-unité alpha IV du canal sodique voltage-dépendant sarcolemmal qui participe à la l'homéostasie ionique de la région triadique, et les gènes de trois protéines régulatrices de RyR1, la triadine, FKBP12 et la calsequestrine (23, 24). Cependant, malgré le grand nombre de mutations causales décrites, l'origine génétique reste inconnue dans un nombre significatif de familles porteuses de la maladie.

Les études génétiques confirment donc que l'HM résulte d'un dysfonctionnement de l'homéostasie calcique du muscle strié squelettique, dont l'origine est cependant aussi variable que le nombre de facteurs impliqués dans ce processus est grand.

Le couplage excitation-contraction : point de rencontre de l'HM et du coup de chaleur d'exercice ?

L'homéostasie calcique du muscle strié

La contraction comme la relaxation de la fibre musculaire striée est intégralement sous la dépendance du calcium libre cytosolique (25) ; l'homéostasie de la calcicytie est donc un élément essentiel de la physiologie de cette cellule et donc de la production musculaire de chaleur. Le Réticulum sarcoplasmique (RS) a un rôle pivot dans cette homéostasie. En effet, avec les tubules transverses, il forme les triades (fig. 1) qui réalisent le CEC. Le RS assure également le contrôle dynamique de la calcicytie grâce à la protéine SERCA, le canal calcique énergie-dépendante qui transfère le calcium libre cytosolique dans l'espace réticulaire et donc maintient la concentration intracellulaire de calcium libre très basse (25).

Le CEC est le fait, dans le muscle squelettique, du complexe de mobilisation du calcium (fig. 1) essentiellement composé de deux canaux calciques très différents : un canal voltage-dépendant versant tubules T, le Récepteur aux dihydropyridine (DHPR), et un canal sensible au calcium et aux interactions avec le DHPR côté

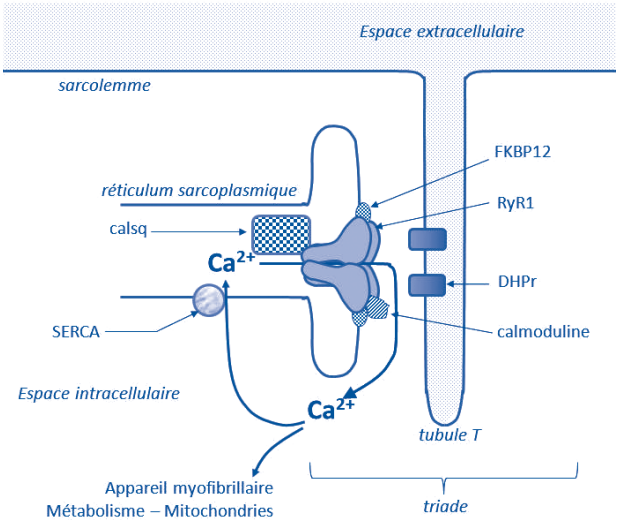


Figure 1. Schéma anatomo-fonctionnel du couplage excitation dans la fibre musculaire striée (abréviations dans le texte).

RS (21, 26). Ce canal, la protéine RyR1, est un énorme homo-tétramère dont chaque monomère est une protéine de 5 038 acides aminés à la structure spatiale complexe, comportant des motifs transmembranaires qui forment la partie pore du canal à son extrémité C-terminale, et une longue partie amino-terminale cytoplasmique impliquée dans la régulation de l'activité du canal, à laquelle sont associées de nombreuses protéines régulatrices (FKBP12, calmoduline, triadine, junctine…). L'invalidation du gène *RYR1* chez la souris a montré que le canal RyR1 est essentielle au développement du muscle squelettique (26). Les mutations causales de l'HM sont principalement concentrées au niveau de deux domaines dans la protéine RyR1, l'un (MHS2) correspond à la zone d'interaction avec la protéine modulatrice FKBP12 tandis qu'aucune fonction particulière n'a encore été assignée à l'autre (MHS1). Par ailleurs, quelques mutations ont été décrites plus récemment au niveau de la partie C-terminale qui forme la partie canal (26). Le DHPR présent dans la membrane des tubules transverses est un canal calcique voltage-dépendant. Son ouverture en réponse à une dépolarisation membranaire permet l'entrée de calcium extracellulaire dans le myoplasme. Le canal DHPR est un hétéro-pentamère qui interagit physiquement avec RyR1 au niveau de sa sous-unité $\alpha 1$ (11, 21).

La fonction physiologique du CEC est de traduire les potentiels d'action transmis par le sarcolemme en signaux de libération du calcium par le RS, ce qui augmente brutalement la calcicytie qui déclenche la contraction cellulaire (25). La recapture du calcium par les canaux SERCA du RS stoppe ce processus en ramenant la calcicytie à une valeur normale. Il est à noter que les deux processus, contraction musculaire et recapture calcique par SERCA sont des processus thermogéniques L'une des clés d'un fonctionnement optimal de ce processus complexe réside dans le contrôle du canal RyR1. Il a récemment été montré que ce canal pouvait présenter des anomalies de sa perméabilité, liées soit à des interactions anormales avec des régulateurs physiologiques, soit à une conformation anormale du fait d'une mutation. Les régulateurs endogènes de RyR1 sont nombreux, depuis les protéines évoquées plus haut à de petites molécules liées au métabolisme intermédiaire (adénine-nucléotides) et aux ions divalents (Ca^{2+}, Mg^{2+}). RyR1 est également une cible pour les espèces réactives oxygénées (ROS) et azotées (RNS) produites lors de l'activité physique physiologique. En effet, RyR1 contient une centaine de résidus cystéinyls dont la moitié sont réduits dans le muscle au repos et dont les modifications redox modulent son activité. L'un des principaux modulateurs redox de RyR1 serait l'Oxyde nitrique (NO) qui agit par S-nitrosylation (26-28). Ainsi, des travaux récents réalisés chez la souris et chez l'homme montrent qu'en réponse à un exercice physique intense, RyR1 serait le siège d'un important remodelage fonctionnel provoqué par une S-nitrosylation induite par le NO et une déplétion en FKBP12 (27, 28).

CCE et HM : une physiopathologie commune ?

En 2001, Tobin, et al. rapportent le cas d'un garçon de 12 ans qui, ayant été diagnostiqué HM après un accident clinique, non vérifié par un test *in vitro*, décède d'un CCE au décours d'un match de foot-ball américain (29). Plusieurs cas d'accidents hyperthermiques à l'exercice ont depuis été rapportés dans des familles porteuses du trait HM (pour revue voir 30) du fait de mutations de RyR1 ou des autres protéines impliquées (31). De plus, il semble que des situations particulièrement stressantes participent au déclenchement de véritables crises HM chez des patients sensibles (32). Enfin, il a été montré récemment que les souris KO pour le gène de la Calséquestrine étaient sensibles à l'HM et au coup de chaleur en situation contraignante (24).

Ce faisceau d'arguments conforte l'idée que le CEC pourrait être le siège de dysfonctionnements d'origine plurifactorielle, structurels ou plus souvent fonctionnels, ne se dévoilant que lors de certaines conditions anormales soit du fait de la présence d'un agent pharmacologique déclenchant (HM) soit du fait d'une circonstance exceptionnelle telle que métabolisme et température très élevés. Vu sous l'angle du spectre myopathique, plusieurs situations peuvent être envisagées (11, 33). Dans la première situation, la mutation du gène RyR1 serait essentiellement caractérisée par une ouverture anormale en présence d'agents pharmacologiques déclenchant. L'altération des propriétés de la partie canal est nulle au repos, il n'y a donc pas de symptomatologie clinique en dehors de la crise ; cela pourrait être la situation conférant le caractère infra-clinique à l'hyperthermie maligne. Une autre situation serait celle d'une mutation de RyR1 conduisant à une fuite calcique permanente du RS en dehors de toute stimulation, fuite qui provoquerait une déplétion du stock de calcium sarcoplasmique et une élévation permanente de la calcicytie qui induirait le syndrome myopathique de type CCD par exemple (faiblesse de la contraction musculaire et présence des cores) (11). Mais d'autres situations, mêlant les deux précédentes à divers niveaux, sont envisageables.

À ce jour, le groupe d'étude de Marseille a constaté un taux important de patients HMS (presque 19 %) sur

plusieurs centaines de sujets victimes d'un CCE (18), mais aussi un taux important de sujets équivoques à l'halothane, un phénotype IVCT qu'on ne sait rattacher à aucune anomalie spécifique. Les anomalies génétiques chez ces patients sont encore en cours d'investigation, elles semblent bien moins nombreuses que les anomalies IVCT mais les outils utilisables pour les mettre actuellement en évidence sont encore loin d'être exhaustifs.

Conclusion

Le muscle est à l'évidence un acteur important dans le CCE ; il peut pourtant paraître paradoxal de rechercher comme cause de cette affection, un dysfonctionnement d'un organe dont le fonctionnement normal permet aux sujets victimes d'un CCE de réaliser des efforts souvent bien supérieurs à la moyenne. Pourtant la description de l'hyperthermie maligne per-anesthésique, une myopathie infra-clinique capable de tuer ses porteurs par hyperthermie démontre l'existence de pathologies extra-ordinaires qui ne se dévoilent qu'à l'occasion de situations exceptionnelles. La recherche de points de convergences entre les deux affections, HM et CCE, est réalisée depuis de nombreuses années et à tous les niveaux de compréhension des processus pathogéniques en cause, clinique, biologique, génétique. À tous ces niveaux, la possibilité de processus similaires, voire communs, a été démontrée. Les méthodes d'analyse les plus récentes, utilisant des techniques de biologie moléculaires complexes, des animaux génétiquement modifiés, des reconstructions cellulaires artificielles, confortent la possibilité que le CCE soit d'origine (infra-)myopathique. Pourtant, cette hypothèse ne peut être que rarement retenue chez les sujets victimes d'un CCE. Au moins deux raisons contribuent à expliquer cela. L'une est liée aux limites de la définition de normalité : le nombre de protéines impliquées dans l'homéostasie calcique musculaire et la diversité de leurs altérations génétiques possibles correspond probablement à un nombre astronomique de mode de fonctionnements parmi lesquels certains sont très certainement normaux tandis que d'autres sont à l'évidence pathologiques. Entre les deux, il existe probablement un univers d'états infra-cliniques susceptibles de dévoiler des dysfonctionnements sous certaines conditions. L'autre raison est liée à la grande diversité d'origine des coups de chaleur d'exercice, qui explique, par exemple, que l'on discute de troubles systémiques ou neurologiques comme primitifs du CCE (34, 35).

Il est cependant raisonnable de penser que le CCE soit parfois lié à une pathologie musculaire primitive, du type de l'HM, qu'il convient alors de dépister afin de protéger leur porteur des éventuelles conséquences néfastes de ce type d'affection.

Points à retenir

Des liens formels existent entre l'hyperthermie maligne per-anesthésique (HM) et le coup de chaleur d'exercice.

Le coup de chaleur d'exercice pourrait être lié à une anomalie du couplage excitation-contraction et de l'homéostasie calcique musculaire se dévoilant à l'exercice extrême.

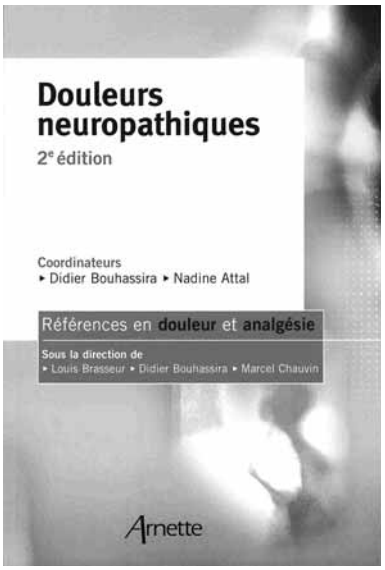
Les cas de coup de chaleur d'exercice liés à une anomalie musculaire infraclinique du type de l'HM sont probablement rares.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. De la Bastaie P, Poujol C. Hyperthermie maligne d'effort ou « coup de chaleur ». Nouv Presse Med 1978;7:2381-5.
2. Heraut LA, Poujol C, Bouche P, Fardeau M, Cathala HP. Hyperthermie maligne induite par l'exercice. Anomalies électromyographiques à composante myogénique. 10 cas. Presse Med. 1983;12:2737-40.
3. Denborough MA. Malignant Hyperthermia. Anesthesiology 2008;108:156-7.
4. Denborough MA, Forster RRH, Maplestone PA, Villiers JD. Anesthetic deaths in a family. Br J Anaesth 1962;34:395-6.
5. Payen de la Garanderie JF, Depret T, Monnier N, Nivoche Y, Lunardi J, Krivosic-Horber R. Hyperthermie maligne anesthésique. EMC-Anesth Réa 2004;1:69-88.
6. Nivoche Y, Bruneau B, Beatriz-Romero N. Hyperthermie maligne de l'anesthésie, génotypes HMS1 à HMS6. (http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-HMS.html, mise à jour mars 2002 – consulté le 20 avril 2012).
7. Green JH, Ellis FR, Halsall PJ, Campbell IT, Currie S, Caddy J. Thermoregulation, plasma catecholamine and metabolite levels during submaximal work in individuals susceptible to malignant hyperpyrexia. Acta Anaesthesiol Scand 1987;31:122-6.
8. Ollivier L, Sellier P, Monin G. Fréquence du syndrome d'hyperthermie maligne dans des populations porcines françaises ; relation avec le développement musculaire. Ann Genet Sel Anim 1978;10:191-208.
9. Jardon OM. Physiologic stress, heat stroke, malignant hyperthermia - a perspective. Mil Med 1982;147:8-14.
10. European malignant hyperpyrexia group. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. Br J Anaesth 1984;56:1267-9.
11. Lunardi J, Monnier N. Génétique des pathologies associées à un dysfonctionnement du complexe de mobilisation calcique du muscle squelettique. Rev Neurol 2004;160:4870-7.
12. Benca J, Hogan K. Malignant hyperthermia, coexisting disorders, and enzymopathies: risks and management options, Anesth Analg 2009;109:1049-53.
13. Tammaro A, Di Martino A, Bracco A, Cozzolino S, Savoia G, Andria B, et al. Novel missense mutations and unexpected multiple changes of RYR1 gene in 75 malignant hyperthermia families. Clin Genet 2011;79:438-47.
14. Guis S, Figarella-Branger D, Mattei JP, Nicoli F, Le Fur Y, Kozak-Ribbens G, et al. In vivo and in vitro characterization of skeletal muscle metabolism in patients with statin-induced adverse effects. Arthritis Rheum 2006;55:551-7.
15. Hackl W, Winkler M, Mauritz W, Sporn P, Steinbereithner K: Muscle biopsy for diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility in two patients with severe exercise-induced myolysis. Br J Anaesth 1991; 66:138-40.

16. Hopkins PM, Ellis FR, Halsall PJ: Evidence for related myopathies in exertional heat stroke and malignant hyperthermia. Lancet 1991; 338: 1491-2.
17. Bendahan D, Kozak-Ribbens G, Confort-Gouny S, Ghattas B, Figarella-Branger D, Aubert M, et al. A non-invasive investigation of muscle energetics supports similarities between exertional heat stroke and malignant hyperthermia. Anesth Analg 2001;93:683-9.
18. Saby C, Abirat A, Brosset C, Kozac-Ribbens G, Bendahan D, Pouliguen G, et al. Coup de chaleur d'exercice : pourquoi explorer ? Réanoxyo 2008;24:24-7.
19. Sagui C, Abriat A, Duron S, Gazzola S, Brégigeon M, Brosset C. Coup de chaleur d'exercice : clinique et diagnostic. Méd Armées 2012, ce numéro.
20. Bendahan D, Kozak-Ribbens G, Rodet L, Confort-Gouny S, Cozzone P: Characterization of muscular metabolic anomalies in malignant hyperthermia patients: application to diagnosis. Anesthesiology 1998; 88:96-107.
21. Monnier N, Lunardi J. Biologie de l'hyperthermie maligne : une maladie des canaux calciques du muscle squelettique. Ann Biol Clin 2000;58:147-56.
22. Carpenter D, Robinson RL, Quinnel RJ, Ringrose C, Hogg M, Casson F, et al. Genetic variation in RYR1 and malignant hyperthermia phenotypes. Br J Anaesth 2009;103:538-48.
23. Monnier N, Stieglitz P, Procaccio V, Lunardi J. Malignant hyperthermia susceptibility is associated with a mutation of the alpha1-subunit of the human dihydropyridine sensitive L-type voltage dependent calcium channel receptor in skeletal muscle. Am J Hum Genet 1997;60:1316-25.
24. Protasi F, Paolini C, Dainese M. Calsequestrin: a new candidate gene for malignant hyperthermia and exertional/environmental heat stroke. J Physiol 2009;13:3095-100.
25. Banzet S, Koulmann N, Bourdon L. Activité physique et hyperthermie. Med. Arm. 2012 ce numéro.
26. Lunardi J, Faure J, Marty I, Monnier N. Le récepteur de la ryanodine de type I Un canal sous surveillance redox. Med Sci 2008;24:897-9.
27. Bellinger AM, Reiken S, Dura M, Murphy PW, Deng SX, Landry DW et al. Remodeling of ryanodine receptor complex causes leaky channels: a molecular mechanism for decreased exercise capacity. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:2198-202.
28. Bellinger AM, Reiken S, Carlson C, Mongillo M, Liu X, Rothman L, et al. Hypernitrosylated ryanodine receptor calcium release channels are leaky in dystrophic muscle. Nat Med 2009;15:325-30.
29. Tobin JR, Jason DR, Nelson TE: Malignant hyperthermia and apparent heat stroke. JAMA 2001;286:168-9.
30. Capacchione JF, Muldoon SM: The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia. Anesth Analg 2009;109:1065-9.
31. Capacchione JF, Sambuughin N, Bina S, Mulligan LP, Lawson TD, Muldoon SM. Exertional rhabdomyolysis and malignant hyperthermia in a patient with RYR1, CACNA1S and CASQ1 polymorphisms. Anesthesiology 2010;112: 239-44.
32. Gronert GA, Tobin JR, Muldoon S. Malignant hyperthermia - Human stress triggering. Biochim Biophys Acta 2011;1813:2191-2.
33. Monnier N, Kozak-Ribbens G, Krivosic-Horber R, Nivoche Y, Qi D, Kraev N, et al. Correlations between genotype and pharmacological, histological, functional and clinical phenotypes in malignant hyperthermia susceptibility. Hum Mut 2005;26:413-25.
34. Sauvet F, Chennaoui M, Banzet S, Bourrilhon C, Canini F, Bourdon L, Koulmann N. Coup de chaleur d'exercice, système cardiovasculaire et vulnérabilité systémique. Med Arm. 2012 (ce numéro).
35. Canini F, Sagui E, Zagnoli F. Système nerveux, stress et coup de chaleur. Med Arm. 2012 (ce numéro).

VIENT DE PARAÎTRE



DOULEURS NEUROPATHIQUES

2e édition

Coordinateurs Didier BOUHASSIRA, Nadine ATTAL

Sous la direction de Louis BRASSEUR, Didier BOUHASSIRA, Marcel CHAUVIN

Les avancées constantes de la recherche clinique et fondamentale dans le domaine des douleurs neuropathiques ont conduit les auteurs à proposer une réactualisation de cet ouvrage paru initialement en 2007.

Ces douleurs neuropathiques peuvent être observées au cours d'une très grande variété de situations cliniques, qu'il s'agisse de maladies neurologiques (neuropathies périphériques, accident vasculaire cérébral, lésions médullaires, sclérose en plaques) mais aussi au décours de situations cl iniques beaucoup plus ordinaires comme la lombalgie chronique ou une intervention chirurgicale bénigne.

Malgré cette diversité étiologique, ces douleurs comportent des caractéristiques symptomatiques bien particulières, qui les distinguent des autres types de syndromes douloureux. En outre, tant leurs aspects cliniques que patho-physiologiques et thérapeutiques sont communs à la plupart des étiologies douloureuses. Les douleurs neuropathiques sont donc véritablement considérées comme une entité clinique à part entière.

Les outils de dépistage des douleurs neuropathiques, qui connaissent une utilisation croissante de par le monde, ont été récemment utilisés dans des études épidémiologiques de grande envergure permettant d'indiquer leur intérêt diagnostique mais aussi prédictif. De nouvelles pistes physiopathologiques permettent désormais d'envisager des traitements agissant sur des cibles tout à fait nouvelles, comme par exemple les cytokines. Sur un plan thérapeutique, plusieurs molécules ont fait leur apparition el une plus large utilisation de techniques médicales ou chirurgicales telles que la neurostimulation cérébrale ou les techniques d'imagerie mentale (par exemple dans les douleurs fantômes) sont à noter.

Enfin, des recommandations françaises ou internationales fondées sur les preuves ont récemment été publiées, permettant de guider le clinicien pour le diagnostic, l'évaluation et la prise en charge de ces douleurs.

Cette nouvelle édition s'adresse à tous les professionnels, spécialistes ou non, désireux d'améliorer leurs connaissances sur ce domaine de la médecine actuellement en plein essor.

ISBN : 978 2 7184 1290 0 – Format : 16x24cm – Pages : 240 – Prix : 46 € – ***Éditions ARNETTE-Wolters Kluwer France****, 1 rue Eugène et Armand Peugeot – 92856 Rueil-Malmaison Cedex. Tél. : 01 76 73 37 26. www.librairiesante.fr*