



Cytopathies mitochondriales et anesthésie☆☆☆

Karine Nouette-Gaulain^{1,2,3}, Florian Robin^{1,2,3}, François Semjen^{2,3}, Émilie Obre⁴, Nadège Bellance^{1,2}, Matthieu Biais^{2,3}, Rodrigue Rossignol^{1,2,4}

Disponible sur internet le :
15 septembre 2016

1. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) U12_11, 33076 Bordeaux, France
2. Université Bordeaux, 33076 Bordeaux, France
3. CHU de Bordeaux, service d'anesthésie-réanimation 3, 33076 Bordeaux, France
4. Cellomet, 33076 Bordeaux, France

Correspondance :

Karine Nouette-Gaulain, CHU de Bordeaux, hôpital Pellegrin, department of anaesthesia 3, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France.
karine.nouette-gaulain@chu-bordeaux.fr

Mots clés

Cytopathies
mitochondriales
Enfants
Maladie
Propofol
Anesthésie locale

Keywords

Mitochondria cytopathy
Children
Disease
Propofol
Local anaesthetic

Résumé

Les cytopathies mitochondriales sont des maladies rares pour lesquelles les enfants atteints sont soumis à des anesthésies répétées, dans le cadre d'une prise en charge de leur pathologie ou de l'urgence. Les agents de l'anesthésie présentent de nombreuses interactions avec le métabolisme mitochondrial, notamment les anesthésiques locaux, les agents halogénés et le propofol. De ce fait, il paraît essentiel de parfaitement connaître les malades suspects dès la consultation d'anesthésie afin d'optimiser les protocoles d'anesthésie et de prévenir les complications périopératoire. Les décompensations métaboliques à type d'acidose lactique, cardiorespiratoires et neurologiques sont à surveiller.

Summary

Mitochondria and anaesthesia

Mitochondrial cytopathy are rare disease in children who benefit from repeated anaesthesia for diagnostic or emergency. However, anaesthesia drugs interact with mitochondrial metabolism, more specifically local anesthetics, volatile agents and propofol. So, precise description of alterations in mitochondrial metabolism must be performed in order to choose anaesthesia protocol and prevent perioperative complications. Complications as metabolic acidosis, cardio-respiratory failure neurologic troubles must be searched.

* Article présenté lors du 36^e Congrès de l'Adarpef (Association des anesthésistes réanimateurs pédiatriques d'expression française), Bordeaux, 1^{er} et 2 avril 2016.

** Cet article est publié sous la seule responsabilité des auteurs, il n'a pas fait l'objet d'une évaluation par le bureau éditorial d'*Anesthésie & Réanimation*.

Toutes les pathologies dont la caractéristique commune est un défaut de la fonction mitochondriale sont regroupées sous le nom de cytopathies d'origine mitochondriale. Ces cytopathies mitochondriales sont des maladies rares (1 pour

8000 naissances) dont l'apparition s'étend de la période néonatale à l'âge adulte avec des signes cliniques pouvant révéler chez certains patients un désordre multisystémique. Ces pathologies représentent 20 à 40 % des maladies métaboliques. Il semble cependant que dans la majorité des cas, l'atteinte d'un ou plusieurs organes périphériques soit observée, en association avec un trouble neurologique plus ou moins sévère. Plus de 120 pathologies d'origine mitochondriale ont été identifiées chez l'homme [1], et il est apparu que la variété des défauts biochimiques capables d'altérer la bioénergétique mitochondriale est très étendue. Les signes cliniques peuvent évoluer en impliquant de nouveaux organes dans la pathologie. De ce fait, les enfants présentant une maladie mitochondriale bénéficient à plusieurs reprises d'une anesthésie au cours de leur existence, et notamment lors d'une biopsie musculaire ou tissulaire à visée diagnostique. Par ailleurs, ces enfants sont exposés au même titre, voire plus souvent [2], que les autres enfants aux urgences viscérales et traumatiques. Dans ces derniers cas, le pronostic vital peut être engagé, le rapport bénéfice (de la prise en charge chirurgicale)/risques (de la maladie mitochondriale et de l'anesthésie) est à évaluer systématiquement et les conséquences à anticiper. En effet, les interactions entre le métabolisme mitochondrial et nos agents d'anesthésie sont nombreuses. Cette rapide mise au point a pour objectif de résumer les différents points sur lesquels la vigilance de l'anesthésiste doit être optimale lors de la prise en charge d'un patient présentant une maladie mitochondriale.

Maladies mitochondriales

Les mitochondries sont des organelles de forme très variable, organisées en réseau, qui existent généralement en de

nombreux exemplaires dans la cellule et qui possèdent leur propre ADN (ADNmt) [3]. Du point de vue structural, les observations en microscopie électronique montrent que les mitochondries possèdent deux membranes qui définissent deux compartiments : l'espace intermembranaire et la matrice. Du point de vue génétique, la mitochondrie possède son propre génome circulaire double brin (ADNmt de 16,6 kbp) qui code pour 37 gènes correspondant à 13 polypeptides composant des sous-unités des complexes de la chaîne respiratoire, 22 ARNt et 2 ARNr. L'ADNmt est présent en de nombreuses copies dans chaque mitochondrie (entre 6 et 10 copies) et possède son propre système de réplication et de traduction [4,5]. La génétique mitochondriale présente deux caractéristiques importantes :

- une hérédité maternelle qui correspond au fait que les mitochondries sont essentiellement transmises par la mère ;
- le phénomène d'hétéroplasmie, c'est-à-dire la possibilité qu'une cellule puisse contenir à la fois de l'ADNmt sauvage et de l'ADNmt porteur d'une mutation.

De cette manière, le pourcentage d'ADNmt muté par rapport à l'ADNmt total (pourcentage d'hétéroplasmie) peut varier de 0 à 100 %, obligeant ainsi à formuler l'expression des mutations de l'ADNmt en termes quantitatifs.

Par ailleurs, le génome nucléaire code pour 70 composants de la chaîne respiratoire.

Dans les cellules de mammifères, les mitochondries jouent un rôle central, car elles abritent de nombreuses réactions du métabolisme comme le cycle de Krebs, la β -oxydation des acides gras et une partie du cycle de l'urée (figure 1). Les mitochondries interviennent dans de nombreux processus comme l'apoptose, la signalisation calcique ou la production

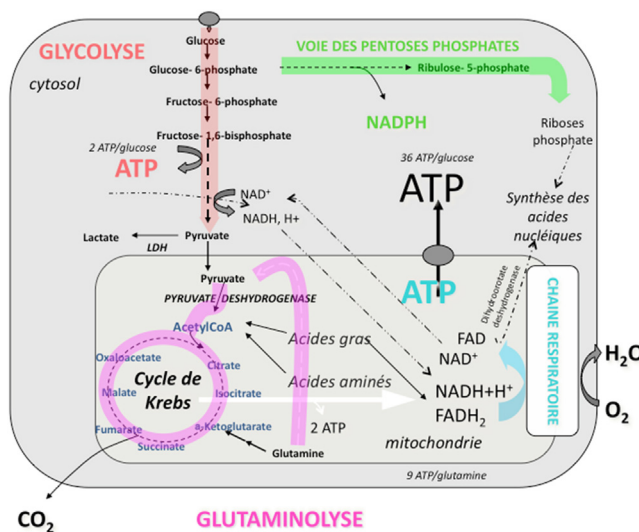


FIGURE 1
La mitochondrie et son métabolisme

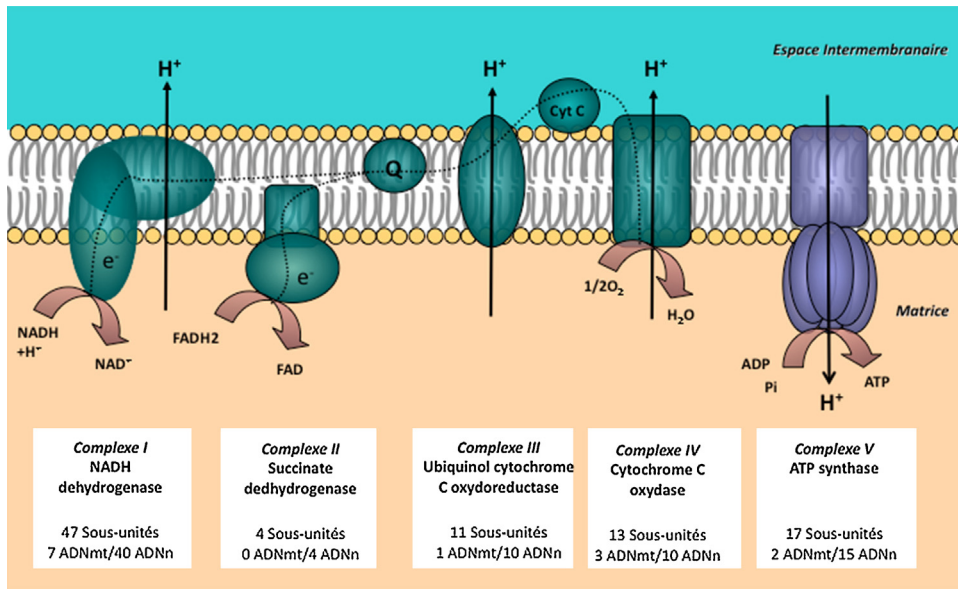


FIGURE 2
La chaîne respiratoire au niveau de LA membrane interne de la mitochondrie

des radicaux libres, et jouent un rôle essentiel dans la production de l'énergie utilisée pour les différents travaux cellulaires. Ce rôle consiste à convertir l'énergie libérée lors de l'oxydation des glucides, des lipides et des protéines en une forme d'énergie directement assimilable par la cellule, l'adénosine triphosphate ou ATP. Cette transformation porte le nom d'oxydations phosphorylantes et repose sur une série de réactions d'oxydoréduction au niveau de la chaîne respiratoire couplée à la synthèse de l'ATP au niveau de l'ATP synthase (figure 2) [6].

Des défauts dans le fonctionnement des oxydations phosphorylantes mitochondriales peuvent conduire à l'apparition de pathologies étudiées depuis une vingtaine d'années. Elles comprennent un groupe hétérogène de désordres métaboliques caractérisés par des anomalies aussi bien de l'ultrastructure mitochondriale que du fonctionnement des oxydations phosphorylantes [7]. Le terme de myopathie mitochondriale a été utilisé pour la première fois par Luft et al. en 1962 chez un adulte présentant un hypermétabolisme non thyroïdien avec découplage permanent des oxydations phosphorylantes et existence de mitochondries d'aspect anormal dans le muscle [8]. Il a ensuite été employé de façon très large pour de nombreux tableaux cliniques ayant en commun l'existence d'altérations du nombre ou de l'aspect des mitochondries du muscle strié squelettique. Il a rapidement été étendu à des syndromes variés comportant des myopathies associées à d'autres signes neurologiques. Il est apparu ces dernières années que les déficits de la chaîne respiratoire pouvaient également présenter un caractère multiviscéral (syndrome de Leigh ou syndrome de Kearns-Sayre), susceptible d'affecter n'importe quel tissu. Le diagnostic et la classification de la cytopathie mitochondriale nécessitent un examen clinique associé à des examens biochimiques,

neuro-radiologiques, histologiques et de biologie moléculaire de l'ADN. La confirmation ou l'exclusion d'une maladie mitochondriale reste un challenge, spécialement chez les patients présentant des phénotypes cliniques non spécifiques [9]. Les manifestations cliniques par organe les plus fréquemment observées sont présentées dans le tableau 1 [10]. À l'origine de ces pathologies mitochondriales, il a généralement été possible d'identifier plus de 50 mutations ponctuelles et environ 200 réarrangements de l'ADNmt [11,12]. Il a été récemment rapporté un défaut de phosphorylation sur un résidu sérine du complexe I chez un patient, associé à un syndrome neurologique léthal [13]. L'étude des patients atteints de cytopathies mitochondriales [14,15] a montré que la plupart des mutations au niveau de l'ADNmt présentent un seuil d'expression phénotypique caractérisé par les deux points suivants :

- une faible quantité d'ADN mitochondrial normal (ou plus généralement une faible activité des différents complexes de la chaîne respiratoire) peut suffire à maintenir une activité normale des oxydations phosphorylantes ;
- mais une diminution plus forte de cette quantité d'ADN entraîne l'effondrement de la respiration et de la synthèse d'ATP mitochondriales.

Nous avons apporté une explication à ce phénomène en nous appuyant sur la théorie du contrôle du métabolisme [16,17]. Plus récemment, sur les bases de ce travail, il a été proposé un nouveau mécanisme impliqué dans la spécificité tissulaire [18] observée dans les pathologies mitochondriales.

Anesthésie et maladies mitochondriales

Du fait de l'évolutivité de la maladie au cours du temps, les patients atteints de cytopathies mitochondriales doivent être

TABLEAU I
Principales manifestations cliniques des cytopathies mitochondriales [10]

SNC	
Période néonatale	Apnées itératives, somnolence Hypotonie axiale et périphérique Acidose lactique
Nourrisson	Encéphalopathie nécosante (syndrome de Leigh) Poliodystrophie infantile progressive (syndrome d'Alpers)
Enfance et âge adulte	Myoclonies, convulsions, ataxie cérébelleuse « Stroke-like » Neuropathie périphérique
Cœur	
	Cardiomyopathie hypertrophique Troubles de la conduction (BAV)
Muscle	
	Myopathie Faiblesse musculaire, atrophie, hypotonie Myalgie, intolérance à l'effort
Système digestif	
	Constipation Insuffisance pancréatique exocrine
Foie	
	Insuffisance hépatique
Rein	
	Tubulopathie proximale (syndrome de De Toni-Debré-Fanconi) Insuffisance rénale
Système endocrinien	
	Diabète (insulino- et non insulino-dépendant) Hypothyroïdisme et hypoparathyroïdisme
Œil	
	Ptosis de la paupière Diplopie Ophtalmoplégie externe progressive Cataracte, opacités cornéales
Oreille	
	Surdité neurosensorielle (atteinte de la VIII ^e paire crânienne)

évalués avant chaque nouvelle anesthésie avec précision afin d'éviter ou de prévenir au mieux les complications auxquelles ils risquent d'être confrontés.

Ces maladies peuvent associer des dysfonctions d'organe a priori sans relation : dysfonction neurologique (encéphalopathie, convulsions, ataxie cérébelleuse), troubles musculaires (faiblesse, myalgies), atteintes cardiaques (cardiomyopathie hypertrophique) ou gastro-intestinales et hépatiques (Tableau 1).

En période pré- ou néonatale, les symptômes les plus fréquents sont un retard de croissance intra-utérin, une prématurité, une hypotonie, des apnées, des convulsions, une cardiopathie hypertrophique, et plus d'un quart des patients décèdent durant les trois premiers mois de vie [19].

Chez le nourrisson et l'enfant, les atteintes cardiaques sont retrouvées dans 17 à 20 % des cas [20].

Devant un malade connu atteint d'une cytopathie mitochondriale, le patient est souvent classé ASA 2 à 3 selon la forme clinique et l'évolution de sa pathologie. Nous devons être particulièrement vigilants sur l'évaluation de la fonction respiratoire (risque de détresse respiratoire postopératoire) et de la

fonction myocardique (risque d'insuffisance cardiaque ou de troubles de la conduction) ainsi que sur la protection des voies aériennes (risque de dysphagie ou de troubles de la déglutition) (figure 3).

Évaluation initiale du patient

La plupart des agents utilisés pour une anesthésie générale et/ou régionale interagissent avec le métabolisme mitochondrial. La littérature est extrêmement pauvre dans ce domaine, constituée essentiellement d'études in vitro, de cas cliniques et de séries rétrospectives. De fait, peu de recommandations claires sont publiées.

La consultation pré-anesthésique est probablement une étape clé de la prise en charge de ces patients. Une description clinique précise du patient comportant un examen neurologique, cardiaque, respiratoire, et musculaire attentif, ainsi que la recherche d'épisode d'acidose métabolique permettent de définir l'état clinique initial de référence et d'identifier les situations à risque per- et postopératoires (intubation difficile, troubles du rythme peropératoire, sevrage respiratoire difficile, nécessité de

PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT ATTEINT D'UNE CYTOPTAHIE MITOCHONDRIALE IDENTIFIÉE

PERIODE PRÉOPÉRATOIRE

1. IDENTITÉ PRÉCISE DE LA CYTOPATHIE

(Contacter le centre de référence, www.orpha.net)

2. EXISTENCE D'UNE ACIDOSE MÉTABOLIQUE DE BASE?

(Bilan biologique préopératoire)

3. EVALUER LE RISQUE RESPIRATOIRE, CARDIAQUE ET TROUBLES DE LA DÉGLUTITION

(Evaluation précise, examens complémentaires si nécessaires chez ces patients ASA 2 OU 3, réanimation en période postopératoire?)

4 EVITER UNE PÉRIODE DE JEÛNE PROLONGÉE

(Éviter la glycolyse anaérobie et l'hypovolémie à l'induction)

PÉRIODE PEROPÉRATOIRE ET POSTOPÉRATOIRE

1. EVITER LE STRESS PEROPÉRATOIRE: LES OBJECTIFS

EVITER LE GARROT PROLONGÉ	NORMOVOLÉMIE NORMOGLYCÉMIE NORMOTHERMIE	Prévention des NVPO
---------------------------	---	---------------------

2. LES AGENTS DE L'ANESTHÉSIE : LE PROTOCOLE

AGENTS HALOGÉNÉS <i>d'élimination rapide, 1^{ère} intention, titration</i>	CURARES NON DÉPOLARISANTS* <i>(monitorage)</i>	MORPHINIQUE <i>d'élimination rapide ALR , titration</i>
---	---	--

3. LE MILIEU INTÉRIEUR: LES VIGILANCES

EVITER LE RINGER LACTATE	RISQUE Hyponatrémie Hyperkaliémie	DESATURATIONS FRÉQUENTES <i>(capnographie au réveil)*</i>
--------------------------	---	---

* Si besoin

FIGURE 3
Prise en charge d'un patient atteint d'une cytopathie mitochondriale identifiée

prise en charge postopératoire en secteur de réanimation). De ce fait, il existe des indications larges à la réalisation d'examen complémentaires préopératoires (créatine kinase, ECG, ETT) à la recherche, notamment, d'une acidose métabolique (GDS, lactates).

Dans le cas d'une chirurgie programmée, chez un malade porteur d'une cytopathie mitochondriale identifiée, il devient

primordial de connaître l'identité de cette maladie en contactant le centre de référence du malade et en consultant le site orpha.net (<http://www.orpha.net>). Ces informations permettent de connaître les organes potentiellement défaillants et d'évaluer la nécessité d'un séjour en réanimation en postopératoire. Dans ce contexte, il est également recommandé de rechercher une acidose métabolique de base.

Période peropératoire et séjour en salle de réveil post-interventionnelle (SSPI)

Peu de données sont disponibles concernant la prémédication. Plusieurs auteurs rapportent l'utilisation de midazolam en prémédication, mais aucun d'entre eux n'évoque de complications périopératoires. Le choix de cet agent doit être réalisé en évaluant le bénéfice attendu dans le contexte d'une biopsie musculaire chez le jeune enfant, voire le patient encéphalopathe avec hypotonie musculaire présentant un risque d'apnée du sommeil.

En période peropératoire, il convient d'éviter tout stress métabolique chez ces patients. En pratique, cela se traduit par éviter les durées de garrot prolongées. Il est également crucial d'éviter les durées de jeûne prolongées afin d'éviter la glycolyse anaérobie et l'hypovolémie à l'induction. Le passage en première position au bloc opératoire devrait donc être privilégié. Les objectifs de normovolémie, normoglycémie et de normothermie sont incontournables et doivent passer par une surveillance adaptée et la mise en place de dispositifs dédiés (réchauffement de la salle, matelas chauffant). La réduction du stress métabolique s'accompagne par ailleurs d'une prévention systématique des nausées et vomissements postopératoires [21].

En période peropératoire, le choix de l'agent de l'anesthésie est complexe et à évaluer selon le cas. Dans le cadre d'une anesthésie générale, une étude rétrospective de 38 patients porteurs d'une maladie mitochondriale ayant bénéficié d'au moins une anesthésie (soit 58 anesthésies colligées) révèle une utilisation quasi systématique des agents halogénés [22]. Il en est de même dans une seconde série de 122 enfants avec maladies mitochondriales bénéficiant d'une biopsie musculaire diagnostique [23]. Bien que ces agents volatiles soient directement impliqués dans l'hyperthermie maligne dont les voies de signalisations intracellulaires modifient le métabolisme calcique, la littérature décrivant l'association entre hyperthermie maligne et maladie mitochondriale au décours d'une anesthésie par halogéné demeure imprécise. Deux cas cliniques chez des patients adultes décrivent une association entre maladie mitochondriale et test in vitro positif d'hyperthermie maligne [24,25]. Mais le risque de cette association est probablement très faible, certains auteurs l'estiment inférieur à 1,09 % [26]. Le rapport bénéfice/risque pour le patient conduit donc souvent le praticien à choisir en première intention une anesthésie avec un agent halogéné d'élimination rapide. Une vigilance accrue vis-à-vis des premiers signes observés en cas d'hyperthermie maligne est recommandée. Par ailleurs, il est également à noter que de fortes concentrations de sévoflurane, agent halogéné de référence en pédiatrie, peuvent entre autres entraîner une inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale [27]. En clinique, comme cela a été décrit chez certains patients, des fractions télé-expiratoires faibles de sévoflurane pourraient être suffisantes pour assurer la sédation de patients porteurs d'un déficit du complexe I [28]. Ces résultats suggèrent donc que

l'administration de cet agent soit titrée, et pourrait probablement être guidée par l'utilisation d'un système de monitoring de la profondeur d'anesthésie.

Par ailleurs, l'utilisation du propofol est également rapportée dans ces séries de cas. Initialement très utilisé, cet agent voit depuis quelques années le nombre de ses indications diminuer, notamment chez les patients avec des maladies mitochondriales. En effet, le propofol expose dans certaines conditions l'enfant au risque du « propofol infusion syndrome » [29]. Le propofol interagit avec le métabolisme mitochondrial en inhibant à différents niveaux les activités enzymatiques des complexes de la chaîne respiratoire [30–32], en inhibant l'activité de la carnitine palmitoyl transférase I (enzyme responsable du transport des acides gras à longue chaîne localisée sur la membrane mitochondriale externe) et en inhibant la β -oxydation [29,33–35]. En clinique, ce syndrome se manifeste chez les enfants par une acidose métabolique, une défaillance cardiaque pouvant être réfractaire, et une rhabdomyolyse [36]. Le « propofol infusion syndrome » a initialement été décrit après des utilisations supérieures à 48 heures et des posologies élevées (4 mg/kg/h). Mais aujourd'hui, le « propofol infusion syndrome » est également décrit au cours des anesthésies [37] ou dès la période postopératoire [34] et des tableaux de sédations prolongées nécessitant une hospitalisation en réanimation après biopsies musculaires ont été rapportés chez des patients présentant des maladies mitochondriales [38]. Au vu de l'ensemble de la littérature, le propofol ne peut donc pas être défini comme l'agent de choix chez les patients présentant une maladie mitochondriale et le choix de cet agent devrait être réservé à des situations exceptionnelles, en veillant à limiter la dose et la durée de son administration [39,40].

Des interactions entre curares et maladies mitochondriales sont également observées. La succinylcholine est généralement à éviter, afin de réduire le risque d'hyperkaliémie compliquée de défaillance cardiaque fatale et de diminuer le risque de crise myotonique pouvant rendre l'IOT et la ventilation plus difficiles [40]. Avec les curares non dépolarisants, des diminutions de sensibilité ont été décrites chez ces patients porteurs de maladies mitochondriales avec du mivacurium [41], rocuronium et atracurium [42]. Par opposition, une résistance à l'utilisation du cisatracurium a également été observée chez un patient présentant un syndrome de MELAS [43]. L'ensemble de ces données souligne l'intervariabilité individuelle lors de l'utilisation des curares non dépolarisants et l'intérêt particulier chez les patients porteurs de maladies mitochondriales d'un monitoring périopératoire de la curarisation.

Peu de données illustrent les interactions morphiniques et maladies mitochondriales. En revanche, du fait de la prévalence élevée d'une atteinte musculaire dans cette population, tout surdosage en morphinique et toute curarisation résiduelle compromettant le sevrage respiratoire en période postopératoire devraient être évités. Parmi les rares effets secondaires de

L'anesthésie chez les patients porteurs de maladies mitochondriales en SSPI, une désaturation avec une $SpO_2 < 90 \%$ peut être décrite [22,23]. Dans ce contexte, la surveillance de la capnographie en SSPI pourrait probablement trouver tout son intérêt pour dépister précocement toute hypoventilation [44]. Les interactions entre les anesthésiques locaux (AL) et le métabolisme mitochondrial sont connues depuis la fin des années 1960 [45]. Celles-ci sont associées à une littérature insuffisante concernant l'utilisation des anesthésiques locaux chez les patients porteurs d'une maladie mitochondriale. Les interactions mitochondrie-AL ont été décrites sur différents modèles, *in vitro* (mitochondrie isolée, myoblastes, cardiomyocytes ou fibroblastes) et *in vivo* (cathéter nerveux fémoral chez le rat). En résumé, ces interactions clairement décrites pour la bupivacaïne, la lévobupivacaïne et la ropivacaïne sur le muscle de rat, associent un découplage des OXPHOS, une diminution de la synthèse d'ATP et une inhibition du complexe I (sur mitochondries isolées) [46,47], ou de l'ensemble des activités enzymatiques des complexes de la chaîne respiratoire (modèle *in vivo*) [48], une chute du potentiel de membrane mitochondriale, une fragmentation du réseau mitochondrial et probablement des phénomènes de mitoptose [49]. Ces altérations locales sont d'autant plus importantes que la concentration de l'AL est élevée, la durée d'administration prolongée [49]. De plus, cette toxicité semblerait majorée chez les jeunes rats [50], et en cas d'anomalies mitochondriales préexistantes [51]. Il est probable que des phénomènes semblables soient impliqués dans les interactions neurones et AL. De même, au niveau systémique, les cardiomyocytes pourraient également subir ce type d'interactions. Ainsi, au vu de la littérature, le choix d'une anesthésie régionale devrait être argumenté au vu du rapport bénéfice/risque pour le patient, le protocole devra s'attacher à diminuer les concentrations, les volumes et les durées d'administration des AL utilisés. Aucune donnée dans la littérature ne permet à ce jour de privilégier un anesthésique local par rapport à un autre. Plusieurs cas cliniques rapportent des prises en charge obstétricales avec des anesthésies locorégionales neuro-axiales, sans complications majeures. Une surveillance de l'acidose métabolique est recommandée [52].

En périopératoire, il est classiquement décrit d'éviter chez les patients porteurs de maladie mitochondriale tout facteur favorisant la survenue d'acidose lactique en évitant l'apport de lactate qui est métabolisé avec difficulté et en contrôlant la glycémie et les apports de glucose [53]. Il a été décrit en période postopératoire chez des patients porteurs de MELAS un risque d'hyponatémie et d'hyperkaliémie [54]. De fait, le sérum salé

isotonique 0,9 % semblerait à l'heure actuelle être le soluté de référence pour assurer la réhydratation en périopératoire.

Les limites

Tandis que peu de complications postopératoires secondaires à l'anesthésie sont rapportées dans la littérature [22,23], la méthodologie de ces séries de cas rétrospectives reste une limite que les conclusions doivent intégrer. Par principe, il serait logique de rechercher systématiquement une décompensation de l'état antérieur et un registre avec inclusion prospective des patients permettrait d'obtenir des conclusions plus précises. Dans tous les cas, l'ensemble de la littérature suggère de réaliser systématiquement dans les suites d'une anesthésie un bilan des dysfonctions d'organes présentes en périopératoire à la recherche d'une décompensation de l'état clinique initial.

Par ailleurs, lors de la prise en charge des patients présentant une myopathie non encore diagnostiquée, le praticien en anesthésie doit choisir l'agent présentant le moins de risque pour le patient, ce dilemme pouvant le conduire à choisir la kétamine dans le cas de chirurgie mineure, encore que l'utilisation de ce produit soit exceptionnellement reportée en clinique chez les patients ayant une cytopathie mitochondriale [53]. En effet, le choix de cet agent expose l'enfant à des troubles du comportement en SSPI. Lors de l'indication d'une biopsie musculaire, les pédiatres font en général un pré-diagnostic en répartissant les pathologies en maladie mitochondriale ou métabolique, myopathie, troubles neurologiques... Ces pré-diagnostics peuvent aider à personnaliser le protocole d'anesthésie, car ils sont dans la majorité des cas confirmés à l'issue des investigations [55]. Dans tous les cas, la vigilance de l'anesthésiste doit être optimale, et les risques relatifs à chaque choix anticipés.

Conclusion

Peu nombreux, les enfants présentant des maladies mitochondriales ont des tableaux cliniques très hétérogènes, associant des organes a priori sans relation, avec des signes de dysfonctions cardiaques, respiratoires, neurologiques, musculaires, endocriniens ou sensorielles, pouvant être décompensées dans un contexte de stress périopératoire. Une prise en charge individualisée de ces patients a pour objectif de limiter les effets secondaires et une surveillance optimisée permet d'anticiper les complications liées à ce contexte. Dans tous les cas, des études prospectives permettront de mieux connaître l'évolution de ces pathologies après une chirurgie avec anesthésie.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Wallace DC, Brown MD, Lott MT. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease. *Gene* 1999;238:211-30.
- [2] Shimotake T, Furukawa T, Inoue K, Iwai N, Takeuchi Y. Familial occurrence of intestinal obstruction in children with the syndrome of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *J Pediatr Surg* 1998;33:1837-9.

- [3] Gray M, Burger G, Franz Lang B. Mitochondrial evolution. *Science* 1999;283:1476-81.
- [4] Taanman J. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochim Biophys Acta* 1998;44698:1-21.
- [5] Tuppen HA, Blakely EL, Turnbull DM, Taylor RW. Mitochondrial DNA mutations and human disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1797:113-28.
- [6] Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature* 1961;191:144-8.
- [7] Wallace D. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999;283:1482-8.
- [8] Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of non thyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study. *J Clin Invest* 1962;41:1776-804.
- [9] Chi CS. Diagnostic approach in infants and children with mitochondrial diseases. *Pediatr Neonatol* 2015;56:7-18.
- [10] Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Practice patterns of mitochondrial disease physicians in North America. Part 1: diagnostic and clinical challenges. *Mitochondrion* 2014;14:26-33.
- [11] Schon E, Bonilla E, DiMauro S. Mitochondrial DNA mutations and pathogenesis. *J Bioenerg Biomembr* 1997;29:131-49.
- [12] Chinnery PF, Turnbull DM. Mitochondrial DNA and disease. *Lancet* 1999;354:S1-H21.
- [13] Papa S, Scacco S, Sardanelli AM, Vergari R, Papa F, Budde S, et al. Mutation in the NDUFS4 gene of complex I abolishes cAMP-dependent activation of the complex in a child with fatal neurological syndrome. *FEBS Lett* 2001;489:259-62.
- [14] Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic Epilepsy and Ragged-Red Fiber Disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA-Lys mutation. *Cell* 1990;61:931-7.
- [15] Wallace D. Mitotic segregation of mitochondrial DNAs in human cell hybrids and expression of chloramphenicol resistance. *Somatic Cell Mol Genet* 1986;12:41-9.
- [16] Letellier T, Malgat M, Mazat JP. Control of oxidative phosphorylation in rat muscle mitochondria. Applications to mitochondrial myopathies. *Biochim Biophys Acta* 1993;1141:58-64.
- [17] Letellier T, Heinrich R, Malgat M, Mazat JP. The kinetic basis of the threshold effects observed in mitochondrial diseases: a systemic approach. *Biochem J* 1994;302:171-4.
- [18] Papa S, Sardanelli AM, Scacco S, Technikova-Dobrova Z. cAMP-dependent protein kinase and phosphoproteins in mammalian mitochondria. An extension of the cAMP-mediated intracellular signal transduction. *FEBS Lett* 1999;444:245-9.
- [19] Honzik T, Tesarova M, Magner M, Mayr J, Jesina P, Vesela K, et al. Neonatal onset of mitochondrial disorders in 129 patients: clinical and laboratory characteristics and a new approach to diagnosis. *J Inher Metab Dis* 2012;35:749-59.
- [20] Meyers DE, Basha HI, Koenig MK. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J* 2013;40:385-94.
- [21] Niezgodza J, Morgan PG. Anesthetic considerations in patients with mitochondrial defects. *Paediatr Anaesth* 2013;23:785-93.
- [22] Footitt EJ, Sinha MD, Raiman JA, Dhawan A, Moganasundram S, Champion MP. Mitochondrial disorders and general anaesthesia: a case series and review. *Br J Anaesth* 2008;100:436-41.
- [23] Driessen J, Willems S, Dercksen S, Giele J, van der Staak F, Smeitink J. Anesthesia-related morbidity and mortality after surgery for muscle biopsy in children with mitochondrial defects. *Paediatr Anaesth* 2007;17:16-21.
- [24] Finsterer J, Michalek-Sauberer A, Hoftberger R. Malignant hyperthermia susceptibility in a patient with mitochondrial disorder. *Metab Brain Dis* 2009;24:501-6.
- [25] Fricker RM, Raffelsberger T, Rauch-Shorny S, Finsterer J, Muller-Reible C, Gilly H, et al. Positive malignant hyperthermia susceptibility in vitro test in a patient with mitochondrial myopathy and myoadenylate deaminase deficiency. *Anesthesiology* 2002;97:1635-7.
- [26] Flick RP, Gleich SJ, Herr MM, Wedel DJ. The risk of malignant hyperthermia in children undergoing muscle biopsy for suspected neuromuscular disorder. *Paediatr Anaesth* 2007;17:22-7.
- [27] Riess ML, Eells JT, Kevin LG, Camara AK, Henry MM, Stowe DF. Attenuation of mitochondrial respiration by sevoflurane in isolated cardiac mitochondria is mediated in part by reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2004;100:498-505.
- [28] Morgan PG, Hoppel CL, Sedensky MM. Mitochondrial defects and anesthetic sensitivity. *Anesthesiology* 2002;96:1268-70.
- [29] Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001;357:606-7.
- [30] Rigoulet M, Devin A, Averet N, Vandais B, Guerin B. Mechanisms of inhibition and uncoupling of respiration in isolated rat liver mitochondria by the general anesthetic 2,6-diisopropylphenol. *Eur J Biochem* 1996;241:280-5.
- [31] Schenkman KA, Yan S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. *Crit Care Med* 2000;28:172-7.
- [32] Vanlander AV, Okun JG, de Jaeger A, Smet J, De Letter E, De Paepe B, et al. Possible pathogenic mechanism of propofol infusion syndrome involves coenzyme q. *Anesthesiology* 2015;122:343-52.
- [33] Nouette-Gaulain K, Quinart A, Letellier T, Sztark F. [Mitochondria in anaesthesia and intensive care]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:319-33.
- [34] Laquay N, Pouard P, Silicani MA, Vaccaroni L, Orliaguet G. Early stages of propofol infusion syndrome in paediatric cardiac surgery: two cases in adolescent girls. *Br J Anaesth* 2008;101:880-1.
- [35] Laquay N, Prieur S, Greff B, Meyer P, Orliaguet G. Le syndrome de perfusion au propofol. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29:377-86.
- [36] Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:491-9.
- [37] Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690-701.
- [38] Farag E, Deboer G, Cohen BH, Niezgodza J. Metabolic acidosis due to propofol infusion. *Anesthesiology* 2005;102:697-8 [author reply 8-9].
- [39] Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs* 2015;29:543-63.
- [40] Redshaw C, Stewart C. Anesthetic agents in patients with very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a literature review. *Paediatr Anaesth* 2014;24:1115-9.
- [41] Naguib M, el Dawlatly AA, Ashour M, al-Bunyan M. Sensitivity to mivacurium in a patient with mitochondrial myopathy. *Anesthesiology* 1996;84:1506-9.
- [42] Finsterer J, Stratil U, Bittner R, Sporn P. Increased sensitivity to rocuronium and atracurium in mitochondrial myopathy. *Can J Anaesth* 1998;45:781-4.
- [43] Aouad MT, Gerges FJ, Baraka AS. Resistance to cisatracurium in a patient with MELAS syndrome. *Paediatr Anaesth* 2005;15:1124-7.
- [44] Lightdale JR, Goldmann DA, Feldman HA, Newburg AR, DiNardo JA, Fox VL. Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:e1170-78.
- [45] Kuzhman MI. [The mechanism of phosphorylation and respiration disturbances induced in nerve tissue mitochondria by local anesthesia]. *Vopr Med Khim* 1967;13:478-85.
- [46] Sztark F, Nouette-Gaulain K, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 2000;93:456-62.
- [47] Irwin W, Fontaine E, Agnolucci L, Penzo D, Betto R, Bortolotto S, et al. Bupivacaine myotoxicity is mediated by mitochondria. *J Biol Chem* 2002;277:12221-27.
- [48] Nouette-Gaulain K, Sirvent P, Canal-Raffin M, Morau D, Malgat M, Molimard M, et al. Effects of intermittent femoral nerve injections of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on mitochondrial energy

K. Nouette-Gaulain, F. Robin, F. Semjen, É Obre, N. Bellance, M. Biais, et al.

- metabolism and intracellular calcium homeostasis in rat psoas muscle. *Anesthesiology* 2007;106:1026–34.
- [49] Nouette-Gaulain K, Bellance N, Prevost B, Passerieux E, Pertuiset C, Galbes O, et al. Erythropoietin protects against local anesthetic myotoxicity during continuous regional analgesia. *Anesthesiology* 2009;110:648–59.
- [50] Nouette-Gaulain K, Dadure C, Morau D, Pertuiset C, Galbes O, Hayot M, et al. Age-dependent bupivacaine-induced muscle block in rat. *Anesthesiology* 2009;111:1120–7.
- [51] Nouette-Gaulain K, Forestier F, Malgat M, Marthan R, Mazat JP, Sztark F. Effects of bupivacaine on mitochondrial energy metabolism in heart of rats following exposure to chronic hypoxia. *Anesthesiology* 2002;97:1507–11.
- [52] Maurtua MA, Cata JP, Martirena M, Deogaonkar M, Rezai A, Sung W, et al. Dexmedetomidine for deep brain stimulator placement in a child with primary generalized dystonia: case report and literature review. *J Clin Anesth* 2009;21:213–6.
- [53] Driessen JJ. Neuromuscular and mitochondrial disorders: what is relevant to the anaesthesiologist? *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:350–5.
- [54] Gurrieri C, Kivela JE, Bojanic K, Gavrilova RH, Flick RP, Sprung J, et al. Anesthetic considerations in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome: a case series. *Can J Anaesth* 2011;58:751–63.
- [55] Shapiro F, Athiraman U, Clendenin DJ, Hoagland M, Sethna NF. Anesthetic management of 877 pediatric patients undergoing muscle biopsy for neuromuscular disorders: a 20-year review. *Paediatr Anaesth* 2016;26:710–21.