



**MINISTÈRE
DE LA SANTÉ, DES FAMILLES,
DE L'AUTONOMIE
ET DES PERSONNES HANDICAPÉES**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Note d'information n° DGS/PP2/2025/76 du 24 octobre 2025 relative au traitement de l'hyperthermie maligne per-anesthésique

La ministre de la santé, des familles, de l'autonomie
et des personnes handicapées

à

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux
des agences régionales de santé (ARS)

Copie à :

Mesdames et Messieurs les coordinateurs des observatoires des médicaments,
des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT)

Référence	NOR : SFHP2529714N (numéro interne : 2025/76)
Date de signature	24/10/2025
Emetteur	Ministère de la santé, des familles, de l'autonomie et des personnes handicapées Direction générale de la santé (DGS)
Objet	Traitement de l'hyperthermie maligne per-anesthésique.
Contacts utiles	Sous-direction Politique des produits de santé et qualité des pratiques et des soins Bureau Médicament (PP2) Augustin CLERGIER Tél. : 07 61 43 38 51 Mél. : augustin.clergier@sante.gouv.fr Damien BRUEL Mél. : damien.bruel@sante.gouv.fr
Nombre de pages et annexe	4 pages et aucune annexe
Résumé	La spécialité AGILUS® 120 mg, poudre pour solution injectable (dantrolène sodique hémihéptahydraté) bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché délivrée le 2 septembre de 2024 dans le traitement de l'hyperthermie maligne per anesthésique chez les adultes et les enfants de tous âges en association avec les mesures générales de prise en charge. Elle a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités par arrêté du 31 mars 2025 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

	AGILUS® 120 mg est une spécialité hybride de la spécialité DANTRIUM INTRAVEINEUX®, lyophilisat pour préparation injectable dont la commercialisation a été interrompue le 30 septembre 2025. L'objet de cette note est de rappeler qu'un stock de sécurité de dantrolène doit être disponible sur tout site ou groupe de sites adjacents d'anesthésie et que la reconstitution de ce stock de sécurité doit être assurée par un approvisionnement en AGLIUS® depuis le 1^{er} octobre 2025. Par ailleurs, cette note prévoit des mesures de précautions tant que des stocks de DANTRIUM® IV restent disponibles afin d'éviter des erreurs médicamenteuses.
Mention Outre-mer	Ces dispositions s'appliquent aux Outre-mer à l'exception de Wallis et Futuna, de la Polynésie française et de la Nouvelle-Calédonie.
Mots-clés	AGILUS® ; DANTRIUM INTRAVEINEUX® ; anesthésie ; dantrolène.
Classement thématique	Pharmacie
Textes de référence	Article D. 6124-91 du Code de la santé publique.
Circulaire abrogée	Circulaire DGS/DH/SQ 2 n° 99-631 du 18 novembre 1999 relative au traitement de l'hyperthermie maligne pré-anesthésique.
Rediffusion locale	Établissements sanitaires.
Inscrite pour information à l'ordre du jour du CNP du 27 juin 2025 - N° 52	
Publiée au BO	Oui

L'article D. 6124-91 du Code de la santé publique précise que, pour tout patient dont l'état nécessite une anesthésie générale ou loco-régionale, les établissements de santé doivent assurer une organisation permettant notamment de faire face à tout moment à une complication liée à l'intervention ou à l'anesthésie effectuée.

La circulaire DGS/DH/SQ 2 n° 99-631 du 18 novembre 1999 relative au traitement de l'hyperthermie maligne pré-anesthésique fait obligation aux établissements de santé où se pratiquent des anesthésies de constituer une réserve de dantrolène injectable permettant de traiter, dans les meilleurs délais, toute crise débutante dès suspicion du diagnostic.

Cette circulaire précise notamment que les établissements de santé doivent détenir un stock de sécurité immédiatement disponible de 36 flacons de la spécialité DANTRIUM INTRAVEINEUX®. Or, l'arrivée sur le marché et l'inscription au remboursement de la spécialité AGILUS® 120 mg, poudre pour solution injectable (dantrolène sodique hémihydraté) en avril 2025, spécialité hybride de DANTRIUM INTRAVEINEUX® (dantrolène sodique), dont l'arrêt de commercialisation était prévu le 30 septembre 2025, justifie une mise à jour des dispositions en vigueur. Tel est l'objet de la présente note d'information.

1. Rappel du contexte

L'hyperthermie maligne per anesthésique est caractérisée par une élévation rapide de la température, le développement d'une rigidité musculaire généralisée, des troubles du rythme cardiaque, une hypercapnie et une cyanose. En l'absence de traitement l'issue de cette crise est fatale dans la plupart des cas.

La crise d'hyperthermie maligne est une complication secondaire à l'inhalation de tous les agents anesthésiques volatils halogénés ou à l'administration intraveineuse de succinylcholine.

Le pronostic vital d'une crise déclarée est engagé si un traitement très précoce, dans un délai de quelques minutes, n'est pas instauré. L'arrêt immédiat des agents déclenchants, le refroidissement et l'assistance respiratoire sont les traitements symptomatiques à mettre en œuvre alors que le dantrolène est le seul traitement curatif.

L'objet de cette note d'information est d'assurer une disponibilité optimale du dantrolène sodique hémiheptahydraté (AGILUS®) au sein des établissements de santé, et de préciser les mesures à prendre pendant la phase où AGILUS® et DANTRIUM INTRAVEINEUX® coexistent sur le marché, afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, ces spécialités différant par leurs dosages et leurs étapes de reconstitution notamment.

2. Disponibilité du dantrolène sodique hémiheptahydraté (AGILUS®)

La disponibilité immédiate et la bonne utilisation du dantrolène sodique hémiheptahydraté sont des éléments essentiels de la prise en charge : **6 flacons d'AGILUS® 120 mg** peuvent être nécessaires au traitement de la crise. **3 flacons doivent être immédiatement disponibles sur tout site ou groupe de sites adjacents d'anesthésie.** Par ailleurs, pour les 3 flacons complémentaires, chaque directeur d'établissement de santé doit veiller, en collaboration avec le pharmacien de l'établissement et le responsable du service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, à définir un lieu de stockage précis et centralisé au sein du même établissement, facilement accessible vingt-quatre heures sur vingt-quatre (bloc opératoire, accueil des urgences...) et distant des sites d'anesthésie dans un délai compatible avec les impératifs de sécurité. Chaque flacon d'AGILUS® doit être préparé par addition de 20 ml d'eau pour préparations injectables (eau ppi), dont la disponibilité doit être également assurée sur chaque site.

3. Organisation associée à la disponibilité du dantrolène sodique hémiheptahydraté (AGILUS®) et à la coexistence avec DANTRIUM INTRAVEINEUX®

Dans chaque établissement pratiquant l'anesthésie, une procédure indiquant les lieux de stockage d'AGILUS® (distincts des lieux de stockage de DANTRIUM INTRAVEINEUX® en cas de coexistence) sur les sites d'anesthésie, le nom et la fonction de la personne responsable du stock et précisant les modalités de la mise à disposition des flacons complémentaires doit être écrite et affichée au bloc opératoire. La bonne connaissance par tous les professionnels de ce stock, de ses lieux et conditions de détention et de son mode d'emploi sera vérifiée annuellement ; un compte rendu sera établi et archivé administrativement.

Tant que des stocks de DANTRIUM INTRAVEINEUX® restent disponibles au sein de l'établissement, une attention particulière devra être apportée afin d'éviter toute erreur médicamenteuse, pour le cas échéant :

- d'une part, garantir une gestion sécurisée des stocks résiduels de DANTRIUM INTRAVEINEUX® (date de péremption du dernier lot en juin 2027) durant la période transitoire, nécessairement limitée, pendant laquelle DANTRIUM INTRAVEINEUX® restera présent dans les stocks des établissements alors que la spécialité AGILUS® sera commercialisée. Pendant cette période, il faudra veiller à ne pas avoir dans un même lieu de stockage AGILUS® et DANTRIUM INTRAVEINEUX®.
- d'autre part, éviter toute erreur de posologie¹ ou d'administration qui pourrait résulter d'une confusion entre cette spécialité et AGILUS® 120 mg. En effet, AGILUS®, spécialité hybride de DANTRIUM INTRAVEINEUX®, présente une posologie et un schéma d'administration spécifiques. Il convient d'actualiser les protocoles internes en conséquence.

¹ La spécialité AGILUS diffère de la spécialité de référence DANTRIUM Intraveineux de par :

- ses dosages en substance active avec respectivement 120 mg de dantrolène sodique hémiheptahydraté par flacon d'AGILUS et 20 mg de dantrolène sodique par flacon de DANTRIUM Intraveineux ;
- ses excipients avec la présence de deux excipients à effets notoires (hydroxypropylbétadex [une cyclodextrine] et macrogol) contenus dans la spécialité hybride AGILUS (dantrolène sodique hémiheptahydraté) augmentant la solubilité du dantrolène et réduisant ainsi le temps de préparation et le volume de liquide.

Le laboratoire NORGINE a informé le ministère chargé de la santé de l'arrêt de commercialisation de DANTRIUM INTRAVEINEUX® effective le 30 septembre 2025 ; aussi à compter de la date de la présente note, afin de ne pas faire coexister les deux spécialités au sein d'un même stock, tout stock résiduel de DANTRIUM INTRAVEINEUX® inférieur à 36 flacons devra impérativement être détruit après s'être assuré de la constitution d'un stock de sécurité de 6 flacons de la nouvelle spécialité AGILUS®.

Par ailleurs, à la différence de la spécialité DANTRIUM INTRAVEINEUX® (dantrolène sodique), la spécialité AGILUS® 120 mg (dantrolène sodique hémihydraté) contient de l'hydroxypropylbétadex, excipient à effet notoire. L'hydroxypropylbétadex a été associé à une ototoxicité. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) précise également la nécessité de réévaluer le diagnostic chez les patients nécessitant des doses élevées d'AGILUS® 120 mg. Pour plus d'informations, consulter le RCP sur la Base de données publique des médicaments.

Chaque directeur d'établissement devra veiller, en collaboration avec le pharmacien et le responsable du service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, à prendre en compte les informations contenues dans la présente note. Les médecins et les pharmaciens inspecteurs de santé publique vérifieront cette prise en compte lors des inspections des établissements de santé.

Pour la ministre et par délégation :
La directrice générale adjointe de la santé,

A stylized signature in black ink, appearing to read 'signé', is placed over a white rectangular box.

Sarah SAUNERON