

# Poussée et crise myasthéniques

● T. Sharshar\*, P. Gajdos\*

**L**es poussées myasthéniques sont un événement habituel dans l'évolution de la myasthénie auto-immune. Dans l'acceptation courante, elles se définissent par la survenue aiguë de nouveaux symptômes myasthéniques ou par aggravation significative du déficit préexistant. Cette définition a pour objectif de distinguer les poussées respectivement des fluctuations anodines, qui sont caractéristiques de cette affection, et des dégradations progressives, dont la prise en charge thérapeutique spécifique diffère. Il apparaît de cette définition qu'aucun examen paraclinique n'est utile au diagnostic de poussée. En apparence simple, cette définition soulève cependant quelques difficultés car elle requiert un délai précis et une mesure objective et fiable du déficit musculaire. La limite temporelle, arbitrairement retenue, est de quatre semaines. Si la datation ne nécessite qu'un interrogatoire précis, la mesure objective d'une aggravation est complexe. La quantification est plus ou moins aisée selon la localisation du déficit musculaire. L'évaluation d'un déficit musculaire des membres, tronculaire ou respiratoire, est relativement simple et objective alors que celle des muscles oculomoteurs ou pharyngés s'avère souvent ardue et subjective. De surcroît, un seul examen clinique peut sous-estimer l'aggravation du fait des fluctuations, parfois majeures, du déficit musculaire.

Ces limites ont abouti à une définition restrictive de la poussée myasthénique mais indispensable à un objectif d'éva-

luation thérapeutique. Dans différents essais thérapeutiques (3, 4), la survenue depuis moins de quatre semaines d'un déficit musculaire des membres ou du tronc entraînant un arrêt de l'activité quotidienne normale, de troubles de la déglutition ou d'une atteinte respiratoire définit la poussée myasthénique. Le terme de crise myasthénique est réservé au cas d'insuffisance respiratoire nécessitant une assistance mécanique. Nous n'aborderons pas la prise en charge des poussées ne répondant pas à ces critères anatomiques ni de celles révélatrices d'une myasthénie. Celles-là correspondent essentiellement aux myasthénies oculaires dont le traitement se limite le plus souvent à un réajustement de la corticothérapie ; ces myasthénies obligent à une description des méthodes diagnostiques d'une myasthénie auto-immune qui dépassent le cadre de cette revue.

La survenue d'une poussée ou d'une crise myasthénique impose une investigation clinique rigoureuse qui doit à la fois appréhender cette affection dans son ensemble et se focaliser sur l'aggravation actuelle. Ces deux étapes sont indissociables.

- La première comporte, d'une part, la vérification des critères diagnostiques de myasthénie auto-immune, de l'existence d'un thymome et d'une autre pathologie auto-immune, d'autre part, la récapitulation de l'évolution de la maladie et des thérapeutiques utilisées. Chacune de ces règles renvoie à des situations cliniques et des conduites pratiques précises dont nous décrivons les plus courantes. La survenue d'une poussée doit être ainsi l'occasion d'affirmer ou d'infirmer tout diagnostic de myasthénie auto-immune. Ce diagnostic doit être étayé par un dosage

sérique positif d'anticorps antirécepteur à l'acétylcholine (anti-RACH) (myasthénie auto-immune séropositive), sinon par l'association d'un bloc neuromusculaire à l'électromyogramme et d'un test positif aux anticholinestérasiques d'action rapide injectables (myasthénie auto-immune séronégative). La définition d'un décrement est l'existence d'une diminution d'au moins 10 % de l'amplitude du cinquième potentiel d'action lors de stimulation répétitive supramaximale de 2 à 5 Hz. Un bloc neuro-musculaire doit être recherché dans au moins deux territoires. En l'absence de ces critères immunologiques, électrophysiologiques et pharmacologiques, le diagnostic de myasthénie auto-immune doit être remis en cause et, le cas échéant, une biopsie musculaire envisagée. Parmi les diverses pathologies auto-immunes associées à la myasthénie, les dysthyroïdies sont les plus fréquentes et peuvent majorer la faiblesse musculaire. Devant toute poussée, la récurrence d'un thymome doit être systématiquement recherchée par un scanner thoracique. Le recueil des traitements est essentiel avant d'envisager tout réajustement thérapeutique et permet également d'énumérer leurs effets secondaires dont certains induisent ou contribuent à la dégradation actuelle.

- La seconde étape est l'objet principal de cette revue. Elle inclut, d'une part, la recherche d'un facteur déclenchant de la poussée ou de la crise, d'autre part, l'évaluation de leur gravité et de leur risque évolutif à court terme. Les risques majeurs sont les paralysies des muscles pharyngolaryngés et surtout respiratoires. L'atteinte respiratoire est d'autant plus difficilement prévisible qu'elle peut être frustrée et s'aggraver brutalement. La

\* Service de réanimation médicale, hôpital Raymond-Poincaré, Garches.

qualité de cette évaluation détermine l'orientation du patient dans une structure hospitalière adéquate. La poussée de myasthénie doit donc être considérée comme une urgence médicale. Le seul développement de l'assistance ventilatoire a considérablement diminué la mortalité des crises myasthéniques. Deux écueils doivent guider la prise en charge de ces patients, l'un est de sous-estimer la sévérité immédiate et de ne pas anticiper une aggravation ultérieure, l'autre de rapporter systématiquement toute aggravation à une poussée de myasthénie.

## INCIDENCE

La myasthénie auto-immune est surtout évolutive dans les premières années. Ainsi, dans une série de 750 cas de myasthénie d'emblée généralisée, le maximum de l'atteinte neurologique était-il observé chez 65 et 83 % des patients respectivement après une et trois années d'évolution (3). Les problèmes de définition, précédemment évoqués, expliquent que la fréquence des poussées myasthéniques n'ait été à ce jour estimée. À l'inverse, la fréquence des crises myasthéniques est de longue date documentée. Ainsi, dans une série relativement ancienne, la fréquence dans la population générale myasthénique des crises myasthéniques était-elle de 16 % (3). Elles étaient survenues chez 23 et 70 % des patients respectivement dans les six premiers mois et les trois premières années d'évolution (3). D'après une étude récente portant sur 53 cas de crise myasthénique, il semblerait que le délai de survenue du premier épisode d'insuffisance respiratoire ait nettement diminué (7). Il est de 8 mois alors qu'il était supérieur à 21 mois dans les anciennes séries. L'explication avancée est la stabilisation plus précoce de la maladie par les traitements immunomodulateurs. L'âge et le sexe ne sont pas des facteurs de risque de crise myasthénique (6) ; leur distribution ne diffère pas de celle observée dans la population générale myasthénique. En revanche, l'existence d'un thymome augmenterait ce risque. En effet, ils sont deux fois plus fréquents chez les patients en crise myasthénique que dans le reste

de la population myasthénique (30 % versus 15 %) (7). La mortalité actuelle des crises myasthéniques est de 6 % alors qu'elle était de plus de 40 % avant l'utilisation de l'assistance ventilatoire (3, 7).

## FACTEURS DÉCLENCHANTS

Dans 70 % des cas, l'aggravation n'est pas spontanée et fait suite à un événement particulier. Différentes situations prédisposent à une décompensation aiguë de la myasthénie. En premier lieu, une infection, bactérienne ou virale, qui est trouvée dans 30 à 40 % des cas de crise myasthénique (3, 7). Il s'agit le plus souvent d'une bronchopneumopathie ou d'une infection des voies aériennes supérieures. Il n'existe pas de corrélation étroite entre la gravité de ces infections et le risque de crise. Il faut remarquer que les bronchopneumopathies peuvent être la conséquence de fausse route ou d'une toux inefficace.

Une myasthénie peut s'aggraver au décours d'une intervention chirurgicale, même en l'absence d'utilisation de curare pour l'anesthésie. Les patients myasthéniques doivent être surveillés en milieu de réanimation durant la période post-opératoire. La survenue d'une décompensation ou l'impossibilité de sevrer le patient de la ventilation mécanique doivent alerter le médecin sur une éventuelle complication du geste chirurgical, notamment infectieuse.

L'évolution de la myasthénie au cours de la grossesse est excessivement variable d'une patiente à l'autre et imprévisible. Dans une série récente, une aggravation était observée dans 19 % des cas et était survenue préférentiellement durant les premier et troisième trimestres et le premier mois du post-partum (1). Aucune corrélation ne semble exister entre la sévérité de la myasthénie avant la conception et la survenue d'une décompensation pendant la grossesse. Les complications obstétricales sont en revanche rares. L'éventualité d'une décompensation et d'une myasthénie néonatale implique que la grossesse soit prise en charge par une équipe pluridisciplinaire et spécialisée.

La thymectomie peut également exacerber les symptômes myasthéniques, ce indépendamment de l'état neurologique préalable à l'intervention chirurgicale. Ainsi, dans 63 cas de crises myasthéniques, une thymectomie a-t-elle été retenue comme facteur causal dans 17 cas (26 %) (2). Selon notre expérience, les crises post-thymectomie ne semblent pas atteindre une telle incidence.

De nombreux médicaments sont susceptibles, par divers mécanismes d'action sur le fonctionnement de la jonction neuromusculaire, d'aggraver la myasthénie. Les principales classes thérapeutiques contre-indiquées dans la myasthénie sont énumérées dans le **tableau 1**, liste qui doit être mise à la disposition des patients et de leurs médecins. Ces contre-indications ne peuvent dans certains cas être respectées, faute d'alternative thérapeutique. Le traitement de l'accès pernicieux par la quinine en est un exemple. Dans ces situations extrêmes, l'hospitalisation pendant le temps de ce traitement est requise. La prescription d'un produit contre-indiqué impose que le patient soit clairement informé des risques potentiels d'une telle prise.

Le surdosage en anticholinestérasique, appelé crise cholinergique, peut simuler la crise myasthénique. En effet, ce surdo-

**Tableau 1.** Médicaments contre-indiqués au cours de la myasthénie.

Médicaments contre-indiqués	Médicaments à utiliser avec précaution
Aminoside	Neuroleptiques
Colimycine	Benzodiazépines
Polymyxine	Phénothiazines
Cycline injectable	Carbamazépine
Quinine - Chloroquine	
Quinidine	
Procaïnamide	
Diphénylhydantoïne	
Triméthadione	
Bêtabloquants (même en collyre)	
Dantrolène	
D-pénicillamine	
Tous les curarisants	

sage entraîne une dépolarisation permanente de la plaque motrice qui majore les déficits musculaires. Il peut conduire à l'insuffisance respiratoire d'autant qu'il provoque une hypersécrétion trachéo-bronchique. Toutefois, cette complication est rare et ne représente que 4 % des crises myasthéniques (2). En pratique, il existe souvent une intrication entre crise myasthénique et crise cholinergique car le patient, dont l'état s'aggrave, a tendance à augmenter ses prises d'anticholinestérasiques. Dans cette situation, nous déconseillons le test aux anticholinestérasiques injectables qui n'est d'aucune aide et dangereux, car il risque de majorer l'atteinte respiratoire. Quand une crise cholinergique est suspectée, nous recommandons d'arrêter temporairement les anticholinestérasiques oraux.

L'institution d'une corticothérapie s'accompagne fréquemment de décompensation, ce qui ne préjuge en rien de son efficacité ultérieure. Ainsi, dans une série de 116 myasthéniques traités par 1 mg/kg/jour de prednisone, une exacerbation de la maladie a-t-elle été observée en moyenne après 4,2 jours de traitement (extrêmes 1-17 jours) chez 56 patients (48 %) et une crise myasthénique chez 10 patients (8 %) (3).

La décroissance des traitements immunosuppresseurs peut être à l'origine d'aggravations plus ou moins brutales et imprévisibles. Ces modifications thérapeutiques imposent à la fois une surveillance médicale rigoureuse et une information du patient sur leur risque et sur la nécessité de consulter au moindre nouveau signe myasthénique.

L'individualisation de ces circonstances déclenchantes a un impact clinique et thérapeutique majeur. Leur prise en compte permet soit d'éviter une poussée myasthénique, soit d'alerter le médecin et le patient sur leur risque de survenue ou de proposer les mesures thérapeutiques idoines.

## ÉVALUATION DU DÉFICIT MUSCULAIRE ET DE SA GRAVITÉ

L'examen neurologique d'un patient en poussée de myasthénie doit intégrer un interrogatoire et un examen physique

attentif. L'interrogatoire a pour objectif de localiser les symptômes et d'évaluer leur fluctuation et leur intensité, qui se déduit du degré de fatigabilité musculaire. Il doit porter essentiellement sur l'oculomotricité, l'occlusion palpébrale, la mimique, les fonctions bulbaires (la déglutition, la phonation, la mastication), la volition des membres, et la respiration. Le score myasthénique d'activité quotidienne (ou *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Profile*, MG-ADL), proposé récemment par l'équipe de Barohn (9), offre une grille simple d'évaluation fonctionnelle (**tableau II**). Néanmoins, elle doit être complétée par la recherche d'autres signes myasthéniques tels qu'une chute de la mâchoire, une stase salivaire, des régurgitations nasales, une blocpnée et une orthopnée. Les troubles pharyngés peuvent être par ailleurs discrets, le patient ne se plaignant que d'une déglutition lente et

laborieuse. Il faut cependant signaler qu'une aggravation peut s'exprimer par une asthénie croissante sans traduction sur l'échelle MG-ADL. Une fluctuation importante des symptômes indique une instabilité majeure et un risque de décompensation brutale. L'interrogatoire doit être conclu par un inventaire des signes de surdosage en anticholinestérasiques qui sont l'hypersalivation, les crampes, les fasciculations, les sueurs et la diarrhée.

L'examen neurologique repose, si possible, sur une mesure objective des différents troubles. Dans les syndromes myasthéniques, le "testing" musculaire n'est pas approprié pour évaluer l'atteinte musculaire, car il ne teste ni la fatigabilité musculaire, élément sémiologique caractéristique, ni les fonctions bulbaires et oculomotrices. Parmi les différents scores myasthéniques élaborés pour répondre à ces impératifs cliniques, peu ont fait

**Tableau II.** Score myasthénique d'activité quotidienne (MG-ADL).

Points	0	1	2	3	Score
Parole	Normale	Voix nasonnée	Voix nasonnée en permanence, mais compréhensible	Incompréhensible	
Mastication	Normale	Difficulté à mastiquer les aliments solides	Difficulté à mastiquer les aliments semi-liquides	Sonde gastrique	
Déglutition	Normale	Rares épisodes de fausse route	Épisodes fréquents de fausse route nécessitant un changement d'alimentation	Sonde gastrique	
Respiration	Normale	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Ventilation assistée	
Difficulté pour se brosser les dents ou les cheveux	Aucune	Effort important mais sans repos indispensable	Repos indispensable	Ne peut faire aucune de ces tâches	
Difficulté pour se relever d'une chaise	Aucune	Occasionnelle, mais non quotidienne	Quotidienne mais non permanente	Permanente	
Diplopie	Aucune	Occasionnelle, mais non quotidienne	Quotidienne mais non permanente	Permanente	
<b>Score total</b>					

l'objet d'une validation. Nous utilisons dans notre pratique courante, le score myasthénique musculaire (*myasthenic muscular score* - **tableau III**) dont la reproductibilité interobservateur a été démontrée (6). Par ailleurs, le surdosage en anticholinestérasiques entraîne une vivacité des réflexes ostéotendineux et des fasciculations.

Outre l'étude de la contraction du voile, des réflexes nauséux et vélopalatins, l'analyse de la déglutition repose sur la recherche d'une fausse route lors de l'ingestion d'un verre d'eau et d'une stase salivaire. La prudence doit inciter le clinicien à considérer le moindre symptôme fonctionnel pharyngé comme pathologique et avant-coureur de troubles réels de la déglutition. De surcroît, les troubles de la déglutition concourent à la survenue d'une insuffisance respiratoire en entretenant l'encombrement bronchique et en favorisant les pneumopathies d'inhalation.

L'insuffisance respiratoire au cours de la myasthénie est essentiellement induite par la parésie des muscles respiratoires. Son expression fonctionnelle et clinique est souvent frustrante. L'examen clinique doit donc être exhaustif et porter plus particulièrement sur la mécanique ventilatoire. En cas d'atteinte respiratoire significative, une sensation d'angoisse, d'oppression thoracique ou de réduction du débit verbal est souvent ressentie par le patient. L'impossibilité de compter jusqu'au chiffre 20 indiquerait une diminution de la capacité vitale en dessous de 20 ml/kg (8). La dyspnée est souvent discrète mais la tachypnée, qui se définit par une fréquence respiratoire au repos supérieure à 20, est habituelle. La contractilité diaphragmatique peut être appréciée en apposant la main dans le creux épigastrique. La parésie diaphragmatique se traduit par une orthopnée, une absence d'expansion de la base thoracique lors de l'inspiration profonde et, à un degré plus sévère, des mouvements abdominaux paradoxaux et une mise en jeu des muscles inspiratoires accessoires qui provoque un tirage sus-claviculaire, une mise en jeu des muscles sterno-cléido-mastoïdiens, un creusement de la trachée ou encore un battement des ailes du nez.

**Tableau III. Score myasthénique musculaire.**

• Membres supérieurs étendus à l'horizontale en antéroposition :	
- pendant 150 secondes	15
- pendant 100 secondes	10
- pendant 50 secondes	5
• Membres inférieurs, malade en décubitus dorsal, cuisses fléchies à 90° sur le bassin, jambes à 90° sur les cuisses :	
- pendant 75 secondes	15
- pendant 50 secondes	10
- pendant 25 secondes	5
• Flexion de la tête, le malade en décubitus dorsal :	
- contre résistance	10
- sans résistance	5
- impossible	0
• Passage de la position couchée à la position assise :	
- possible sans l'aide des mains	10
- impossible sans l'aide des mains	0
• Oculomotricité extrinsèque :	
- normale	10
- ptosis isolé	5
- diplopie	0
• Occlusion palpébrale :	
- complète	10
- incomplète (mais avec recouvrement cornéen)	5
- nulle (sans recouvrement cornéen)	0
• Mastication :	
- normale	10
- diminuée	5
- nulle	0
• Déglutition :	
- normale	10
- dysphagie sans fausse route	5
- dysphagie avec fausse route	0
• Phonation :	
- voix normale	10
- voix nasonnée	5
- aphonie	0

La faiblesse des muscles expiratoires est responsable de l'encombrement bronchique et de l'inefficacité de la toux et se manifeste, lors de l'expiration profonde, par un creusement intercostal et une faible contraction de la paroi abdominale. Toutefois, chacun de ces signes cliniques est sensible mais non spécifique. Présent, ils traduisent un déficit majeur des muscles respiratoires et doivent

craindre un arrêt respiratoire imminent. Absents, ils ne préjugent en rien de l'intégrité des muscles respiratoires. Un syndrome restrictif majeur peut être cliniquement asymptomatique. Il s'avère en pratique que l'atteinte respiratoire est trop fréquemment sous-estimée. Ainsi, la plupart des patients sont intubés en étant hypercapnique, l'élévation de la PaCO<sub>2</sub> atteste d'une dégradation majeure de la fonction

respiratoire (3, 8). Comme pour l'ensemble des pathologies neuromusculaires, la mesure de la capacité vitale (CV) est actuellement la seule méthode fiable, rapide, simple et objective d'évaluation et de dépistage d'un syndrome restrictif. Des spiromètres portatifs et de maniement simple permettent à tout membre du personnel soignant d'effectuer une mesure de la CV au lit du patient. Certains de ces spiromètres mesurent également les pressions statiques expiratoires ( $PE_{max}$ ) et inspiratoires maximales ( $Pi_{max}$ ). Leur mesure est un complément à celle de la CV.

Une mesure correcte de la CV requiert l'absence de fuites au pourtour de l'embout et une coopération du patient, car il doit effectuer une inspiration et une expiration profondes. La CV sera mesurée en position assise puis couchée, la diminution du volume inspiratoire lors du décubitus dorsal indiquant une parésie diaphragmatique. La valeur de la CV mesurée en position assise est exprimée soit en ml/kg, soit en pourcentage d'une norme théorique, dépendante de l'âge, du sexe, de la race, de la taille et du poids (8). En l'absence de normes, la CV mesurée en position couchée est rapportée à celle obtenue en position assise.

La mesure de la CV est un outil de surveillance incontournable et doit donc être absolument effectuée à l'admission et réitérée au cours du temps afin de détecter les volumes seuils en dessous desquels une surveillance en réanimation ou une assistance ventilatoire sont impératives. En effet, la survenue d'une insuffisance respiratoire est difficilement prévisible. Aucune étude des facteurs cliniques précoces prédictifs de l'assistance ventilatoire n'a été à ce jour réalisée. L'atteinte respiratoire s'accompagne dans 90 % des cas d'un déficit généralisé ou localisé aux muscles oropharyngés ou cervicaux (7). En revanche, une faiblesse des membres n'est pas objectivée dans 20 % des cas de crises myasthéniques (7). D'après Rieder et al. (5), la mesure répétée de CV ne serait pas utile à la prédiction du recours à la ventilation mécanique. Toutefois, cette conclusion est issue d'une série rétrospective de cinq patients. Dans notre expérience, les patients présentant des troubles oropharyngés,

un déficit cervical, des signes subjectifs ou objectifs respiratoires ou une CV inférieure à 60 % doivent être considérés à risque d'insuffisance respiratoire et surveillés en unité de réanimation, d'autant qu'il existe des symptômes respiratoires ou une pathologie aggravante. Il semblerait également que les fluctuations de la CV annoncent la survenue d'une détresse respiratoire (3, 8). Ce résultat incite à une surveillance au moins quotidienne de la CV durant la période d'instabilité. Une valeur inférieure à 15 ml/kg ou à 30 % de la norme théorique est, en soi, retenue comme une indication d'assistance ventilatoire (3, 7). Une  $Pi_{max}$  inférieure à 20 cm H<sub>2</sub>O ou expiratoire inférieure à 40 cm H<sub>2</sub>O ont également été considérées comme des critères d'intubation (3). Évidemment, la spirométrie ne dispense pas d'une surveillance clinique et paraclinique.

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'examen pulmonaire ne peut se limiter à la recherche des signes précédemment décrits. Une autre cause, infectieuse ou non, d'insuffisance respiratoire doit être systématiquement évoquée. Nous illustrons cette consigne d'un cas de crise myasthénique qui s'est avérée être un pneumothorax.

Diverses pathologies, contingentes ou associées à la myasthénie, peuvent être responsables ou contribuer au déficit neurologique ou à l'asthénie. Elles doivent être d'autant plus suspectées que la fluctuation et la fatigabilité sont peu franches et qu'il existe des symptômes neurologiques inhabituels ou systémiques. La constatation de myalgies, de troubles sensitifs, de signes neurologiques centraux sont, évidemment, incompatibles avec un dysfonctionnement isolé de la jonction neuromusculaire. Parmi les pathologies dysimmunitaires associées, les dysthyroïdies sont les plus fréquentes (8 %) et peuvent être la cause d'une myopathie. Un dosage des hormones thyroïdiennes est en routine recommandé.

Un effet secondaire des traitements de fond de la myasthénie doit être systématiquement envisagé. Il peut s'agir, par exemple, d'un diabète cortico-induit,

d'une insuffisance surrénalienne ou d'une toxicité hépatique ou hématologique de l'azathioprine (Imurel™).

### EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le dosage des anticorps anti-RACH et les explorations électrophysiologiques ne sont d'aucun apport pour le diagnostic et la prise en charge des poussées myasthéniques.

Les gaz du sang artériel et la radiographie de thorax sont systématiques. La gazométrie artérielle est le plus souvent normale, l'hypercapnie et l'hypoxémie étant d'apparition tardive. L'existence d'une hypercapnie est une indication à la ventilation mécanique d'urgence. Sur les clichés thoraciques, on recherchera une surélévation des coupes diaphragmatiques évocatrice d'une parésie diaphragmatique, une atélectasie, ou encore une pneumopathie.

Devant toute aggravation myasthénique, aiguë ou chronique, chez un patient aux antécédents de thymome, le scanner thoracique est systématique. Les récives de thymome ont une distribution essentiellement médiastinale ou pleurale. Un dosage sérique des anticorps antimuscles striés et des anticorps antititines (antigènes protéiques myofibrillaires) peut être effectué ; ces anticorps sont, semble-t-il, plus fréquemment détectés en cas de thymome.

La numération formule sanguine, la vitesse de sédimentation, l'ionogramme sanguin, le dosage de la calcémie, de la phosphorémie, de la glycémie, des enzymes musculaires et hépatiques, de la protéine C réactive (CRP) et des hormones thyroïdiennes sont les examens biologiques de première intention que nous préconisons. Ils suffisent à la détection des principaux désordres électrolytiques ayant un retentissement musculaire, effets secondaires médicamenteux et pathologies inflammatoires et endocriniennes.

### TRAITEMENT DE LA POUSSÉE MYASTHÉNIQUE

La survenue d'une aggravation rapide du déficit musculaire, d'un déficit musculaire cervical, de troubles oropharyngés et, a

fortiori, de symptômes respiratoires, d'une CV inférieure à 60 % impose l'hospitalisation dans une unité apte à assurer une surveillance étroite et à pratiquer une ventilation mécanique qui peut s'avérer très rapidement nécessaire. L'existence concomitante d'une affection aggravante oblige à la même prudence. Si le patient se plaint de gêne respiratoire, son transport dans cette unité doit être médicalisé.

## Mesures générales

La surveillance neurologique repose sur l'évaluation au minimum quotidienne du déficit moteur et des fonctions bulbaires à l'aide du score myasthénique musculaire. La surveillance respiratoire intègre la mesure rapprochée de la fréquence respiratoire ainsi que l'examen des mouvements ventilatoires, de la toux et de l'encombrement bronchique. Elle doit être complétée par la mesure quotidienne de la CV ou des pressions respiratoires maximales. L'enregistrement continu de la saturation en oxygène par un oxymètre de pouls est une fausse sécurité. Si une désaturation est un événement respiratoire d'une extrême gravité, son absence ne témoigne en aucun cas de l'intégrité de la fonction ventilatoire. La surveillance de la gazométrie artérielle est à moduler en fonction de l'examen clinique et de la capacité vitale.

Le traitement d'une éventuelle cause déclenchante, notamment infectieuse, est impératif. Il en est de même, si possible, des traitements contre-indiqués. L'existence de fausses routes ou d'une déglutition impossible impose la mise en place, prudente et sous surveillance médicale en raison du risque d'aggravation respiratoire, d'une sonde naso-gastrique. Celle-ci permet l'administration des traitements et l'alimentation. En dehors d'une pathologie digestive associée, l'alimentation parentérale n'a pas d'indication.

En raison du risque toujours possible de surdosage, il est conseillé d'arrêter systématiquement les anticholinestérasiques au moment d'une crise myasthénique. Ceux-ci seront repris au bout de deux à trois jours de façon progressive en répartissant la dose en trois à cinq prises

par 24 heures. L'administration doit se faire par sonde gastrique (ce qui élimine l'utilisation du Mestinon® Retard). L'adjonction d'un atropinique permet le plus souvent de réduire les signes muscariniques, notamment l'hypersalivation et l'hypersécrétion bronchique.

L'indication de la ventilation mécanique repose sur des critères cliniques et spirométriques : la polypnée, l'orthopnée, la difficulté, voire l'impossibilité, de parler, la toux inefficace, l'encombrement et surtout une capacité vitale inférieure à 15 ml/kg, une  $PE_{max}$  inférieure à 40 cm H<sub>2</sub>O ou une  $PI_{max}$  inférieure à - 20 cm H<sub>2</sub>O. Rappelons qu'il ne faut en aucun cas attendre d'éventuelles modifications des gaz du sang, mais que l'existence d'une hypercapnie est une indication à la ventilation mécanique d'urgence.

## Échanges plasmatiques et immunoglobulines intraveineuses

Les échanges plasmatiques (EP) et les immunoglobulines intraveineuses (IgG) sont les traitements spécifiques reconnus de la poussée et de la crise myasthéniques, les bolus de corticoïdes intraveineux n'ayant aucune indication, faute d'étude convaincante.

Malgré l'absence d'étude contrôlée, la crise myasthénique est l'indication majeure des échanges plasmatiques (EP). Ceux-ci permettent d'obtenir une amélioration dans 70 à 75 % des cas dès le deuxième ou troisième EP (4, 6). Le nombre optimal d'échanges et leur espacement sont discutés. La plupart des auteurs réalisent trois à cinq EP en 3 à 10 jours (3). Toutefois, les EP agissent en entraînant une chute passive des anticorps anti-RACH qui perdurent pendant en une vingtaine de jours. L'effet des EP ne doit être jugée qu'après ce délai. Il faut par ailleurs connaître les effets indésirables potentiels des EP : complications liées aux abords vasculaires (infections et thrombose), intolérance aux produits de substitution, hémorragies, exacerbations des infections. Ces dernières, fréquemment à l'origine de la crise, constituent une contre-indication aux EP. Des complications peuvent survenir en cours d'échanges : fièvre, frissons, hypotension artérielle.

Les immunoglobulines intraveineuses (IgG i.v.) ont également été proposées

pour le traitement de la crise myasthénique. Une revue de la littérature portant sur sept séries de plus de 10 patients (3) traités par 0,4 g/kg/jour d'IgG i.v. pendant 5 jours fait état d'un taux de succès de 76 %. Une étude randomisée comparant les effets de trois EP et des IgG i.v. administrées à la dose de 0,4 g/kg/jour pendant 3 ou 5 jours n'a pas montré de différence de résultat entre les deux modes thérapeutiques (4). Les IgG i.v. représentent ainsi une alternative thérapeutique aux EP en particulier lorsqu'il existe des difficultés d'abord vasculaires ou des contre-indications infectieuses. Il ne faut toutefois pas négliger le risque de complications liées aux IgG i.v., en particulier l'insuffisance rénale, la méningite aseptique et le risque non complètement exclu de transmission d'agents pathogènes. Une surveillance quotidienne de la fonction rénale est recommandée pendant toute la durée de perfusion des IgG. La durée d'action des IgG i.v. est estimée à 15 jours. Passé ce délai, un autre traitement peut être envisagé.

Aucun facteur prédictif de la réponse aux EP et aux IgG i.v. n'a été isolé. L'inefficacité des IgG ne préjuge pas de l'effet des EP et inversement. En cas d'échec d'une de ces thérapeutiques, notre attitude est d'instaurer ou de réajuster un traitement de fond qui associe habituellement les corticostéroïdes à l'azathioprine. S'il s'agit d'une institution du traitement de fond, les corticostéroïdes sont en règle générale débutés à 1 mg/kg/jour et l'azathioprine à 300 mg/jour. Les corticoïdes n'améliorent les patients qu'au bout de 15 à 30 jours, l'azathioprine qu'après quelques mois. L'intérêt de cette association est d'obtenir une amélioration relativement rapide par la corticothérapie relayée par l'azathioprine, qui permet de décroître plus facilement les corticoïdes (3). S'il s'agit d'un réajustement, il débute par un doublement des doses de corticostéroïdes. Si la double dose ne suffit pas, il est alors nécessaire de revenir à 1 mg/kg/jour (3, 4). L'institution ou l'augmentation de la corticothérapie au décours d'une poussée doivent s'effectuer en milieu hospitalier, en raison du risque d'exacerbation.

La récurrence d'un thymome impose un avis pluridisciplinaire, chirurgical et cancéro-

logique. Dans les autres cas, certains auteurs recommandent une thymectomie presque systématiquement ; d'autres la réservent aux patients de moins de 40 ans dont l'état n'est pas amélioré par les autres traitements (3).

La prise en charge ultérieure de la myasthénie requiert une équipe médicale expérimentée dont le rôle est de définir une stratégie thérapeutique de surveillance et de prévention. L'instauration ou l'augmentation d'un traitement de fond au décours d'une poussée imposent une surveillance clinique et biologique régulière à court terme et une surveillance des effets secondaires des médicaments. Cela consiste en une mesure de la pression artérielle, du poids, de la glycémie, du ionogramme sanguin, de la calcémie, de la densité osseuse en cas de corticothérapie, de la numération formule sanguine et du bilan hépatique en cas de traitement par l'azathioprine. La décroissance du traitement de fond doit être

également prudente. Elle est en règle générale amorcée à partir du deuxième mois pour les corticostéroïdes, après au moins une année pour l'azathioprine. Le patient myasthénique doit être éduqué. Il lui faut apprendre à respecter les contre-indications médicamenteuses et à reconnaître les symptômes d'un surdosage en anticholinestérasiques, les facteurs déclenchants et les premiers signes d'une décompensation. Ces signes prodromiques sont principalement une fluctuation importante et une asthénie croissante pour des efforts musculaires minimes. Quelle que soit leur intensité, la survenue ou l'accentuation d'un déficit musculaire, de troubles oropharyngés ou respiratoires doivent amener le patient à consulter. ■

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999 ; 52 : 447-52.

2. Berroushot J, Baumann I, Kalischewski P et al. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 1228-35.

3. Gajdos P, Clair B. Prise en charge de la crise myasthénique, eds : Gajdos P et Loh L. In : *Réanimation et Neurologie*. Paris : Arnette-Blackwell. : 289-306.

4. Gajdos P, Chevret S, Clair B et al for the Myasthenia Gravis Study Group. Clinical trial of plasma exchange and high-dose of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997 ; 41 : 789-96.

5. Rieder P, Louis M, Jolliet P, Chevrolet JC. The repeated measurement of vital capacity is a poor predictor of the need for mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Int Care Med* 1995 ; 21 : 663-8.

6. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M et al. Validity and reliability of two muscular scores, commonly used as endpoints in treatment assessment of myasthenia gravis. *J Neurol* 1999 (soumis).

7. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y et al. Myasthenic crisis : clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997 ; 48 : 1253-60.

8. Wijdicks EFM, Borel CO. Respiratory management in acute neurologic illness. *Neurology* 1998 ; 50 : 11-20.

9. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999 ; 52 : 1487-9.