



HAL
open science

Myasthénie et grossesse : à propos de 9 cas

Julien Penvern

► **To cite this version:**

Julien Penvern. Myasthénie et grossesse : à propos de 9 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. hal-01732474

HAL Id: hal-01732474

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732474>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Julien PENVERN

Le 1 octobre 2007

**MYASTHENIE ET GROSSESSE,
A PROPOS DE 9 CAS.**

Examineurs de la thèse :

M. JUDLIN Philippe	Professeur	Président
M. KAMINSKY Pierre	Professeur	
M. SCHWEITZER Michel	Professeur	
M. POULIZAC Gaëlle	Docteur en Médecine	Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHELLE –

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT -

Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –

Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD

Professeur Guy PETIET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIOWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ayav AHMET

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)
Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD
2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)
Docteur François SCHOONEMAN
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))
Docteur Lina BEZDETAYAYA épouse BOLOTINE
3^{ème} sous-section : (Immunologie)
Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4^{ème} sous-section : (Génétiq
Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**
1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE
1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**
5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL
64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A notre Maître et Président du jury de these

Monsieur le Professeur Philippe Judlin

Professeur de Gynécologie-obstétrique

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre lecture attentive.

Vous faites autorité en matière de Gynécologie-Obstétrique.

Au cours de ces cinq dernières années, nous avons pu apprécier votre savoir, votre disponibilité et votre expérience.

Nous essaierons, dans notre pratique quotidienne, de toujours être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Schweitzer

Professeur de Gynécologie-Obstétrique.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous avons été très sensibles à votre cordialité et votre serviabilité.

Pour la compétence que nous vous connaissons et pour votre accueil, nous vous exprimons notre reconnaissance et notre respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Kaminsky

Professeur de médecine interne.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger ce travail.
Nous vous remercions pour votre disponibilité et pour l'intérêt immédiat porté à notre travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre considération et notre gratitude.

A notre Directrice de thèse

Madame le Docteur Poulizac

Docteur en médecine.

Nous vous remercions de nous avoir inspiré et accepté de diriger ce travail et nous avons pu, de nouveau, apprécier votre dynamisme et votre efficacité.

Nous avons pu apprécier au cours de notre formation hospitalo-universitaire en Gynécologie Obstétrique votre disponibilité, et votre sens de l'accueil.

Nous vous exprimons notre gratitude et notre amitié.

A nos maîtres d'internat

Monsieur le Professeur J.L. BOUTROY

Monsieur le Docteur P. DROULLE

Monsieur le Professeur P. JUDLIN

Monsieur le Professeur GROSDIDIER

Monsieur le Docteur P. MANINI

Monsieur le Docteur RAGAGE

Madame le Docteur D. SAINTE-ROSE

Monsieur le Docteur SCOTTON

Monsieur le Professeur SCHWEITZER

Monsieur le Docteur J.L. VERHAEGHE

Monsieur le Docteur J.L. VOLUMENIE

A nos Aînés

Leur enseignement et leur expérience ont largement contribué à notre formation.

Madame le Docteur F. Abel
Monsieur le Docteur R. Adegbindin
Monsieur le Docteur E. Aihounzounon
Monsieur le Docteur A. Amroussi
Madame le Docteur P. Bach
Monsieur le Docteur A. Barbarino
Madame le Docteur A. Barbier
Monsieur le Docteur Bouschbacher
Monsieur le Docteur T. Cassier
Madame le Docteur Clément-Demange
Madame le Docteur A. Codjo
Madame le Docteur S. Dalhoff
Madame le Docteur N. Dandachi
Monsieur le Docteur T. Darnaud
Madame le Docteur MO. Delaporte
Madame le Docteur K. Deleplanque
Monsieur le Docteur G. Dolivet
Monsieur le Docteur T. El-Bekri
Monsieur le Docteur K. El-Zein
Madame le Docteur ML. Eszto
Madame le Docteur B. Fontaine
Madame le Docteur P. Fuhrer
Monsieur le Docteur T. Forges
Monsieur le Docteur B. Gall
Monsieur le Docteur F. Gallon

Madame le Docteur H. Gueye
Monsieur le Professeur F. Guillemin
Madame le Docteur F. Guillet-May
Madame le Docteur S. Keita-Ivo
Monsieur le Docteur P. Keller
Monsieur le Docteur A. Koebelé
Monsieur le Docteur D. Leonard
Monsieur le Docteur N. Mansour
Monsieur le Docteur F. Marchal
Monsieur le Docteur M. Marquet
Monsieur le Docteur A. Miton
Monsieur le Docteur M. Muller
Monsieur le Docteur O. Morel
Monsieur le Docteur JB. Olivier
Madame le Docteur M. Perez
Madame le Docteur K. Polet
Madame le Docteur G. Poulizac
Madame le Docteur Ragage
Monsieur le Docteur P. Rauch
Monsieur le Docteur P. Renaud
Monsieur le Docteur M. Rettel
Madame le Docteur AM. Ribon
Monsieur le Docteur R. Rieger
Monsieur le Docteur T. Routiot
Monsieur le docteur B. Shaub
Monsieur le Docteur D. Serra
Madame le Docteur G. Wan-Ajouhu
Madame le Docteur A. Zaccabri

Aux sages-femmes d'Épinal, de Nancy et de Metz et à tout le personnel soignant côtoyé au long de ces années ; votre compétence a largement contribué à ma formation. J'ai eu plaisir à travailler et à rire avec vous. En souvenir de ces nombreuses nuits de garde ensemble.

A Claudine Kauffmann pour ses talents de dénicheuse d'articles antiques, pour sa vitesse de dactylographie et surtout pour son humour et sa générosité.

A Julie et Eric pour leur disponibilité et leur aide.

A toutes les secrétaires, pour leur sympathie.

A Marie-Odile Delaporte pour sa gentillesse et sa moussaka

A Amandine et Benoît, Fred et Olivier, Gaëlle et Yann, Olivier pour leur amitié et leur hospitalité. Je vous promets d'apprendre à cuisiner pour vous rendre la pareille en Bretagne.

A Henriette Gueye, Jean-luc Voluménie et Danielle Sainte-Rose pour leur chaleureux accueil.

A Matthieu, Laurent, Nicolas, Abdel, Laurence, Héroïse, David.

A François et Sandrine, à Laurent et Florence.

A François, Joe, Alex et Céline à vous de jouer.

A Simon parce maintenant c'est ton tour.

A Zaza pour son excellente orthographe et pour tout le reste.

A tous mes amis internes de gynécologie-obstétrique, d'anesthésie, et de chirurgie côtoyés durant ces années d'internat. Pour ces bons moments passés ensemble.

A mon frère Ywan.

A ma grand-mère.

(que tout le monde connaît maintenant en Lorraine)

A ma mère Elisabeth, à mon père Georges.

A Jean-Louis Gillet.

(Sans crayon en 1996, pas de thèse en 2007)

A toute ma famille de Bretagne et de Lyon, tontons, tatas, cousins, cousines.

A tous mes amis d'Avranches.

A tous mes amis de Caen.

(J'apporte le fromage)

A tous mes amis de Nancy.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLES DES MATIERES

1. INTRODUCTION	25
2. LA MYASTHENIE	28
2.1. DEFINITION	28
2.2. HISTORIQUE	28
2.3. EPIDEMIOLOGIE	29
2.4. PHYSIOLOGIE : LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE	29
2.5. PATHOGENIE DE LA MYASTHENIE	31
2.5.1. MYASTHENIE AUTO-IMMUNE EXPERIMENTALE (MAE)	31
2.5.2. MYASTHENIE HUMAINE AUTO-IMMUNE	32
2.6. CLINIQUE	34
2.7. EVALUATION DE LA GRAVITE	36
2.8. FORMES CLINIQUES	39
2.8.1. MYASTHENIE ET ANOMALIES THYMIQUES	39
2.8.2. MYASTHENIES SERONEGATIVES	39
2.8.3. MYASTHENIE NEONATALE	40
2.9. EXAMENS COMPLEMENTAIRES	40
2.9.1. TESTS PHARMACOLOGIQUES	40
2.9.2. EXAMENS ELECTROPHYSIOLOGIQUES	41
2.9.3. DOSAGES IMMUNOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES	42
2.9.4. EXAMENS RADIOLOGIQUES	42
2.10. TRAITEMENT	42
2.10.1. MEDICAMENTS ANTICHOLINESTERASIQUES	42
2.10.2. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES EN DEHORS DES ANTICHOLINESTERASIQUES	44
2.10.3. MESURES DE REANIMATION	45
2.10.4. THYMECTOMIE	46
2.10.5. TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS ET IMMUNOMODULATEURS	47
2.10.6. ÉCHANGES PLASMATIQUES (EP)	50
2.10.7. IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES	51
3. ETUDE PERSONNELLE	54
3.1. PRESENTATION DE L'ETUDE	54

3.2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	54
3.3. MATERIELS ET METHODES	54
3.3.1. CRITERES D'INCLUSION	54
3.3.2. CRITERES D'EXCLUSION	55
3.4. PARAMETRES ETUDIES	55
3.4.1. LES PATIENTES	55
3.4.2. LA MYASTHENIE	55
3.4.3. LA GROSSESSE ET SON EVOLUTION	55
3.4.4. L'ACCOUCHEMENT	56
3.4.5. LES PARAMETRES ECHOGRAPHIQUES FŒTAUX	56
3.4.6. L'ANESTHESIE LORS DE L'ACCOUCHEMENT	56
3.4.7. LES PARAMETRES NEONATAUX	56
4. RESULTATS	58
4.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	58
4.2. ANTECEDENTS	58
4.3. LA MYASTHENIE	58
4.4. SUIVI DE LA GROSSESSE	59
4.5. EVOLUTION DE LA MYASTHENIE AU COURS DE LA GROSSESSE	60
4.6. L'ACCOUCHEMENT	61
4.7. L'ANESTHESIE OBSTETRICALE	64
4.8. ETAT NEONATAL ET PRISE EN CHARGE	66
5. DISCUSSION	69
5.1. LIMITES DE L'ETUDE	69
5.2. ÉPIDEMIOLOGIE MYASTHENIE ET GROSSESSE	69
5.3. IMPACT DE LA GROSSESSE SUR LA MYASTHENIE	69
5.3.1. MORTALITE MATERNELLE	69
5.3.2. MORBIDITE MATERNELLE	70
5.3.3. TOLERANCE IMMUNOLOGIQUE	71
5.3.4. FACTEURS PRONOSTICS	72
5.3.5. FACTEURS FAVORISANT LES POUSSEES	74
5.3.6. LES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES DISPONIBLES	75
5.3.7. LE TRAITEMENT	79
5.3.8. REGLES HYGIENO-DIETETIQUES	79

5.3.9.	LES MEDICAMENTS CONTRE INDIQUES	80
5.3.10.	INFLUENCE A LONG TERME	80
5.4.	IMPACT DE LA MYASTHENIE SUR LA GROSSESSE	80
5.4.1.	FERTILITE	80
5.4.2.	AVORTEMENTS SPONTANES	81
5.4.3.	CONSULTATION PRECONCEPTIONNELLE ET SUIVI	81
5.4.4.	PREECLAMPSIE	81
5.4.5.	PREMATURITE	82
5.4.6.	DUREE DU TRAVAIL	82
5.4.7.	CHOIX DE LA VOIX D'ACCOUCHEMENT	83
5.4.8.	THERAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE PENDANT LE TRAVAIL	84
5.4.9.	PHASE D'EXPULSION	84
5.4.10.	SURVEILLANCE FŒTALE PENDANT LE TRAVAIL	85
5.4.11.	ACCOMPAGNEMENT DE LA PATIENTE	86
5.4.12.	L'ALLAITEMENT	86
5.5.	IMPACT DE LA MYASTHENIE SUR LE FŒTUS	87
5.5.1.	INTRODUCTION	87
5.5.2.	HISTORIQUE	87
5.5.3.	DEFINITION	88
5.5.4.	PHYSIOPATHOLOGIE	90
5.5.5.	DIAGNOSTIC D'UNE ARTHROGRYPOSE A LA NAISSANCE	91
5.5.6.	SYNDROME D'IMMOBILITE FŒTALE ET MYASTHENIE	93
5.5.7.	DEPISTAGE ECHOGRAPHIQUE	97
5.5.8.	CONCLUSION	102
5.6.	IMPACT DE LA MYASTHENIE SUR LE NOUVEAU NE	103
5.6.1.	MYASTHENIE NEONATALE : INCIDENCES	103
5.6.2.	MORTALITE NEONATALE	103
5.6.3.	MYASTHENIE NEONATALE TRANSITOIRE : CLINIQUE	104
5.6.4.	FACTEURS PRONOSTICS	105
5.6.5.	PRISE EN CHARGE	106
5.7.	MYASTHENIE ET ANESTHESIE	106
5.7.1.	CONSULTATION ANESTHESIE	106
5.7.2.	INDICATION DE L'ANALGESIE	106
5.7.3.	ANESTHÉSIE PÉRIDURALE	107
5.7.4.	RACHIANESTHÉSIE PÉRIDURALE COMBINÉE	107
5.7.5.	PRODUITS UTILISES	108
5.7.6.	ANESTHESIE GENERALE	108

5.7.7. LE POST PARTUM	108
<u>6. RECOMMANDATION POUR LA SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE</u>	111
6.1. CONSULTATION PRE-CONCEPTIONELLE	111
6.2. LA GROSSESSE	112
6.3. SURVEILLANCE ECHOGRAPHIQUE	112
6.4. LE TRAVAIL	113
6.5. POST-PARTUM	113
6.6. NOUVEAU-NE	114
<u>7. CONCLUSION</u>	116
<u>8. BIBLIOGRAPHIE</u>	117

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : LA CLASSIFICATION CLINIQUE DE LA MYASTHENIA GRAVIS FOUNDATION OF AMERICA (MGFA)	37
TABLEAU 2 : CLASSIFICATION DE GOULON DE LA FORCE MUSCULAIRE : MAXIMUM 100 POINTS	38
TABLEAU 3 : MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUES.....	45
TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	58
TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE MYASTHENIQUE DANS LA POPULATION ...	59
TABLEAU 6 : TRAITEMENT ET PUSSEES DE LA MYASTHENIE AU COURS DE LA GROSSESSE ET DU POST-PARTUM	61
TABLEAU 7 : EVOLUTION DE LA MYASTHENIE AU COURS DE LA GROSSESSE.....	61
TABLEAU 8 : ETUDE DU DECLENCHEMENT DU TRAVAIL.....	62
TABLEAU 9 : ETUDE DES CARACTERISTIQUES DE L'EXPULSION	63
TABLEAU 10 : ETUDES DES CESARIENNES ET SES INDICATIONS.....	63
TABLEAU 11 : CONSULTATION ANESTHESIE ET ANESTHESIE DE L'ACCOUCHEMENT	64
TABLEAU 12 : CARACTERISTIQUES DE L'ANESTHESIE PERIMEDULLAIRE ET POSOLOGIE POUR LES ACCOUCHEMENTS VOIES BASSES	65
TABLEAU 13 : CARACTERISTIQUES DE L'ANESTHESIE ET POSOLOGIE POUR LES CESARIENNES	65
TABLEAU 14 : SURVEILLANCE EN POST-PARTUM IMMEDIAT.....	66
TABLEAU 15 : CARACTERISTIQUES DE L'ETAT NEONATAL ET LA PRISE EN CHARGE.....	67

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE I : PLAQUE MOTRICE	30
FIGURE II : PROFIL CEPHALIQUE D'UN FŒTUS APRES INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE POUR ARTHROGRYPOSE	91
FIGURE III : FŒTUS : CORPS ENTIER APRES INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE POUR ARTHROGRYPOSE	91
FIGURE IV : PIED BOT	100
FIGURE V : MICROGNATHIE	101

LISTE DES ABREVIATIONS

α -Bgt : α -bungarotoxine

Ach : acétylcholine

ADN : anticorps antiacide désoxyribonucléique

AchE : Acétylcholinestérase

EP : échanges plasmatiques

HLA : human leukocyte antigen

Ig : immunoglobulines

IgIV : Ig intraveineuses

IRM : imagerie par résonance magnétique

IS : immunosuppresseurs cytotoxiques

MAE : myasthénie auto-immune expérimentale

MEPP : miniature endplate potential

MIR : région immunogénique principale

PM : poids moléculaire

RACH : récepteurs d'acétylcholine

SA : semaines d'aménorrhées

SLA : sclérose latérale amyotrophique

TSH : thyroid stimulating hormone

INTRODUCTION

1. Introduction

La myasthénie, maladie auto-immune de la jonction neuro-musculaire, entraîne une fatigabilité des muscles striés majorée par l'effort, pouvant aller jusqu'à la détresse respiratoire. Cela touche de façon prépondérante la femme jeune, en âge de procréer. Malgré l'amélioration de la connaissance de la physiopathologie, du traitement et du pronostic global de la maladie, la survenue d'une grossesse chez une femme atteinte de myasthénie reste toujours une source de préoccupation pour les obstétriciens et pour la patiente. Les questions sont nombreuses : comment évaluer la gravité neurologique, quelles vont être les conséquences de la myasthénie sur la grossesse, sur le fœtus, quels sont les critères prédictifs de bonne ou de mauvaise évolution pour la mère et son fœtus, comment adapter le suivi, le traitement. De même, quelles vont être à court et long terme les conséquences de la grossesse sur la maladie.

La rareté de la maladie dans la population générale, les variations d'expressions cliniques de la maladie, la complexité immunologique rendent les réponses à ces questions difficiles.

Les interactions entre myasthénie et grossesse sont longtemps restées controversées. Depuis une vingtaine d'années, des études portant sur un grand nombre de patientes ont permis de clarifier la situation.

Notre travail se propose de faire un rappel sur la myasthénie. Nous avons repris les dossiers des patientes atteintes de myasthénie ayant accouché à la Maternité Régionale de Nancy et de Reims. Nos objectifs étaient :

- d'évaluer l'impact de la grossesse sur la myasthénie à court et à long terme ;
- d'évaluer l'impact de la maladie sur la grossesse, le fœtus ;
- d'évaluer le suivi échographique, les pratiques obstétricales et anesthésiques au cours de l'accouchement ;
- déterminer les facteurs pronostics du bon déroulement de la grossesse ;
- d'adapter la surveillance clinique, biologique et échographique ;

Nous montrerons qu'une étroite collaboration entre la patiente et ses praticiens est nécessaire afin de programmer cet événement et le mener à terme dans les meilleures conditions.

Enfin nous avons étudié quelles étaient les recommandations dans la littérature et nous avons élaboré une proposition de protocole de prise en charge afin de faciliter le suivi des patientes atteintes de myasthénie.

LA MYASTHENIE : GENERALITES

2. La myasthénie

2.1. Définition

C'est une maladie auto-immune de la jonction neuro-musculaire caractérisée par la survenue de déficits moteurs provoqués et majorés par l'effort.

2.2. Historique

Il est probable que Thomas Willis, décrivant en 1672 des paralysies fluctuantes sous l'appellation de « *paralysis spuria non habitualis* », ait donné la première description connue de la myasthénie. Comme le rappelle Oosterhuis ¹, c'est à Hérard, médecin de l'hôpital Lariboisière, que l'on doit en 1868 la première observation significative ; il rapportait l'histoire d'une femme atteinte de troubles intermittents de la phonation, de la déglutition, de l'oculomotricité et de la motricité des membres, qui étaient majorés par les règles et les émotions ; la malade décéda d'insuffisance respiratoire aiguë.

Erb en 1879 et Goldflam en 1893 observèrent la fluctuation des symptômes, l'atteinte élective des muscles oculaires et l'aggravation en cours de journée. En 1895, Jolly eut le double mérite de proposer l'appellation de « *myasthenia gravis pseudoparalytica* » et de démontrer l'épuisement de la contraction musculaire sous l'effet de stimulations électriques. En 1901, Laquer et Weigert rapportèrent l'association thymome-myasthénie. En 1905, Buzzard, à l'autopsie d'un myasthénique, constata l'existence de lymphorragies dans les muscles et une hyperplasie lymphoïde du thymus. En 1934, Mary Walker, frappée par la similitude des signes de l'intoxication par le curare et de la myasthénie, préconisa l'emploi de la Physostigmine puis de la Prostigmine. La même année, Dale et Feldberg découvrirent que l'ACh était libérée à la jonction neuromusculaire.

En 1939, Blalock et al rapportèrent l'effet favorable de la thymectomie pour tumeur thymique chez une jeune myasthénique. Jusqu'au milieu du xx^e siècle, les travaux sur la myasthénie ne portaient que sur de courtes séries de cas. À partir de 1954, l'application à la myasthénie avec paralysie des muscles respiratoires, de la respiration artificielle par voie endotrachéale mise au point dans le traitement des

formes respiratoires de la poliomyélite, permit la publication de séries importantes de myasthéniques.

L'origine immunologique de la myasthénie avait été pressentie sur un certain nombre de constatations : fréquence des maladies autoimmunes associées ; myasthénie néonatale transitoire des nouveau-nés nés de mères myasthéniques ; fréquence de la pathologie thymique ; action favorable de l'*adrenocorticotrophic hormone* (ACTH), des corticoïdes, de différents immunosuppresseurs ; dépistage d'anticorps antiorganes, en particulier d'anticorps antimuscles striés. La nature auto-immune de la maladie avancée par Simpson en 1960 a été depuis confirmée par la production chez l'animal d'une myasthénie aiguë expérimentale et par la présence dans le sérum d'environ 85 % des myasthéniques d'anticorps anti-RACH².

2.3. Epidémiologie

La myasthénie s'observe à tous les âges, dans les deux sexes et dans toutes les races. Son incidence est estimée de 2,5 à 20 cas/an/million d'habitants. On assiste à une importante augmentation des cas de plus de 60 ans, avec une prédominance du sexe masculin. Sa prévalence se situe entre 45 et 142 par million. Il existe avant l'âge de 40 ans une nette prédominance des cas féminins ; au-delà de 40 ans, l'écart entre les deux sexes se réduit.

L'étude des phénotypes *human leukocyte antigen* (HLA) a montré une prédominance des HLA-B8 et HLA-DR3 chez les femmes myasthéniques de race blanche dont la maladie a débuté avant 40 ans, et des HLA-B7 et HLA-DR2 chez les patients, plus souvent des hommes, ayant une MG de début tardif sans anomalie thymique ; d'autres haplotypes ont été décrits dans d'autres populations et d'autres formes de myasthénie³. Une prédisposition immunogénétique à développer la maladie est vraisemblable, comme en témoignent les différentes associations HLA avec l'âge de début de la myasthénie, l'association à d'autres maladies auto-immunes plus fréquentes dans les formes à début précoce avant 40 ans, les cas des jumeaux homozygotes.

2.4. Physiologie : la transmission neuromusculaire

La jonction (ou synapse) neuromusculaire met en contact la terminaison d'une fibre nerveuse (partie présynaptique) et un segment privilégié d'une fibre musculaire, la

plaque motrice (fig. 1). A ce niveau, la membrane postsynaptique ou sous-jonctionnelle présente un épaissement et de nombreux replis au sommet desquels se condensent les récepteurs d'acétylcholine (RACH). Les deux parties pré- et postsynaptique sont séparées par un espace ou fente intersynaptique de 50 nm environ. Au niveau de la membrane présynaptique des zones actives (ou particules actives) ; les études ultramicroscopiques sur les synapses géantes de pieuvres suggèrent que ces particules de la zone active représentent les canaux calciques voltage-dépendants. Les RACH se condensent au sommet des replis de la membrane postsynaptique. Il s'agit d'une glycoprotéine (poids moléculaire (PM) de 250 000 environ) intégrée à la membrane musculaire et constituée de cinq sous-unités deux α , une β , une γ , une δ . Ces dernières traversent chacune la membrane postsynaptique et sont assemblées comme des douves de tonneau autour d'un canal central à travers lequel se font les échanges ioniques. Chacune des deux sous-unités α possède un site de liaison à l'acétylcholine (ACh) situé à la partie aminée terminale extracellulaire de la molécule. C'est au voisinage du site de liaison de l'ACh sur les sous-unités que se situerait la région immunogénique principale ou *main immunogenic region* (MIR) sur laquelle se fixent les anticorps anti-RACH. La demi-vie des RACH est en moyenne de 6 à 13 jours. Ils subissent une endocytose, et sont dégradés dans le réseau lysosomal. Leur concentration reste constante grâce à leur renouvellement rapide.

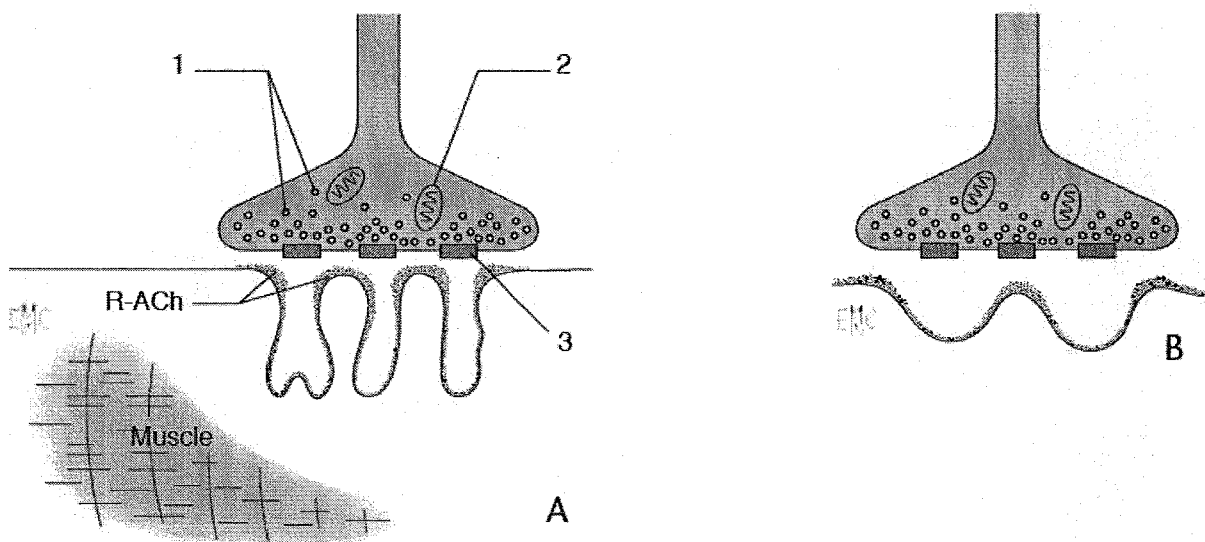


Figure I : Plaque motrice

1. Vésicules (ACh) 2. Mitochondries ; 3. Sites de libération

A. Sujet normal

B. Sujet myasthénique

L'ACh, médiateur de la transmission neuromusculaire, est synthétisée dans la terminaison du nerf moteur et est stockée dans des vésicules. Un quantum d'ACh est la quantité libérée par une vésicule dans la fente intersynaptique (environ 8 à 10 000 molécules d'ACh). Spontanément, des quanta d'ACh sont libérés en petit nombre, donnant naissance à une dépolarisation locale de faible amplitude ou potentiel miniature de plaque motrice (miniature endplate potential : MEPP). À l'arrivée d'un potentiel d'action à la terminaison nerveuse, il y a un influx d'ions calciques qui déclenche la libération du transmetteur par exocytose des vésicules synaptiques au voisinage des zones actives de la membrane présynaptique. La combinaison de l'ACh à son récepteur entraîne l'ouverture transitoire et sélective du canal aux cations et une dépolarisation de la membrane postsynaptique. Lors d'une stimulation nerveuse, une grande quantité d'ACh est libérée ; le potentiel de plaque motrice dépasse le seuil critique, engendrant alors un potentiel d'action qui se propage le long de la membrane de la fibre musculaire, provoquant la contraction de celle-ci. Le processus de la transmission est très rapide, de l'ordre de la milliseconde. Il prend fin par la diffusion de l'ACh hors de la synapse et par son hydrolyse *in situ* par l'acétylcholinestérase. L'acétylcholinestérase est localisée sur la partie externe de la membrane postsynaptique. Seule une fraction des molécules d'ACh libérées par la terminaison nerveuse se combine avec les sites récepteurs ; le reste représente la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire. L'ACh est resynthétisée par la choline-acétyl transférase et recaptée dans les vésicules synaptiques.

2.5. Pathogénie de la myasthénie

Il est maintenant clairement admis que la myasthénie est secondaire à un bloc postsynaptique par atteinte des RACH par les anticorps anti- RACH. En revanche, son origine n'est pas encore élucidée et des problèmes restent en suspens concernant le rôle du thymus.

2.5.1. Myasthénie auto-immune expérimentale (MAE)

L'isolement des RACH a été rendu possible grâce à la découverte de l'α-bungarotoxine (α-Bgt), neurotoxine contenue dans le venin de certains serpents, qui se lie au site actif des RACH *in vitro et in vivo* de manière spécifique et quasi

irréversible, et à l'emploi de tissus riches en RACH, le plus riche étant l'organe électrique de certains poissons (torpilles).

La MAE a été réalisée pour la première fois en 1973 par Patrick et Lindstrom, en injectant par voie intradermique au lapin des RACH purifiés mélangés à l'adjuvant de Freund ; les lapins présentèrent au bout de 3 à 4 semaines une faiblesse musculaire, puis une paralysie flasque avec troubles respiratoires et dysphagie. Le chlorure d'édrophonium entraînait une amélioration transitoire. Le sérum de ces lapins contenait des anticorps anti-RACH dirigés non seulement contre les RACH des organes électriques mais aussi contre leurs propres RACH. La MAE a été par la suite provoquée de la sorte chez d'autres animaux et également par l'injection d'immunoglobulines (Ig) de myasthéniques et d'anticorps monoclonaux².

2.5.2. Myasthénie humaine auto-immune

En 1971, Engel et al décrivaient, grâce au microscope électronique, l'élargissement de la fente intersynaptique, l'effacement des replis de la membrane postsynaptique et le dépôt sur celle-ci d'IgG et de complément par la technique d'immunoperoxydase⁴. En 1973, Fambrough et al montraient la diminution du nombre des RACH à la jonction neuromusculaire de myasthéniques⁴. En 1976, Albuquerque et al constataient la diminution de la sensibilité de la membrane postsynaptique à l'application directe d'ACh⁵. En 1976, Lindstrom mettait au point le dosage radio-immunologique des anticorps anti-RACH⁶.

2.5.2.1. Anticorps anti-RACH

Ils sont recherchés par méthode radio-immunologique ou par dosage enzymatique (*enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa)) avec des résultats sensiblement équivalents. Il s'agit d'anticorps polyclonaux de la classe des IgG ; une partie réagit avec les sites de liaison de l'a-Bgt ; la majorité se fixe au voisinage des sites de liaison de l'a-Bgt sur la partie extracellulaire des sous-unités α considérée comme la région immunogénique principale (MIR) du récepteur.

Ces anticorps sont détectés chez environ 85 % des myasthéniques sans qu'il y ait de parallélisme étroit entre leurs taux et l'état clinique d'un malade à l'autre ; leur titre est le plus souvent faible dans les formes oculaires où ils ne sont trouvés que dans 50 % des cas, élevé dans les formes généralisées surtout quand il existe une

hyperplasie thymique ou un thymome⁷. Leur réduction va généralement de paire avec l'amélioration clinique, rapide après échanges plasmatiques (EP), lente après thymectomie, corticoïdes, immunosuppresseurs. Des anticorps anti-RACH peuvent persister chez des malades en rémission prolongée. Dans 15 % des myasthénies authentifiées sur d'autres critères, le dosage des anticorps anti-RACH, quelle que soit la technique employée, est négatif⁸. Il est probable que les anticorps sont dirigés vers d'autres protéines de la jonction neuromusculaire que le récepteur lui-même. La responsabilité des anticorps anti-RACH dans la survenue de la myasthénie est attestée par la MAE, par l'amélioration rapide du déficit moteur après EP, par la myasthénie néonatale, par le dépôt d'IgG et de complément sur la membrane postsynaptique dont les replis sont effacés. Ils peuvent agir par trois mécanismes pour entraîner la perte des RACH fonctionnels⁹ :

- lyse de la membrane postsynaptique dépendante du complément ;
- accélération de la dégradation des RACH par endocytose ;
- blocage des sites de liaison de l'ACh.

2.5.2.2. Origine de la myasthénie auto-immune

Son origine prête encore à discussion ; est-elle secondaire à une altération primitive du récepteur ou à un contrôle immunologique défectueux vis-à-vis d'un antigène normal, ou encore à ces deux mécanismes réunis ? Il est très vraisemblable que le thymus joue un rôle important, voire déclenchant, dans la survenue de la myasthénie. Des arguments cliniques, thérapeutiques et immunologiques, en témoignent. Environ 80 % des myasthéniques présentent une anomalie thymique, soit hyperplasie caractérisée par la présence de centres germinatifs avec des cellules B et T, soit un thymome ; et même dans les reliquats thymiques, quelques centres germinatifs sont découverts à l'examen histologique. La thymectomie est souvent suivie de l'amélioration, voire de la rémission de la myasthénie, mais dans des délais variables. On connaît des récurrences de myasthénie contemporaines de celles du thymome et régressant après une nouvelle intervention. Le taux sérique des anticorps anti-RACH est élevé en cas de thymome et surtout d'hyperplasie, le plus souvent bas en cas de thymus involué. Les lymphocytes B de thymus myasthéniques produisent spontanément des anticorps anti-RACH ; la production est d'autant plus élevée que le nombre de centres germinatifs dans le thymus est plus

grand. Le RACH est exprimé par les cellules myoïdes du thymus des sujets sains et myasthéniques. Des cellules T réactives au RACH sont présentes dans le thymus myasthénique. Le répertoire des cellules T intrathymiques paraît clonalement restreint¹⁰. Le thymome est une tumeur de nature épithéliale, mais contenant habituellement de nombreux lymphocytes. Des épitopes du RACH pourraient être exprimés par les cellules épithéliales néoplasiques. Une hypothèse séduisante est de considérer que ces cellules sensibilisent les cellules T à ces épitopes du RACH, puis que les cellules T migrent, en dehors du thymus, dans d'autres sites lymphoïdes.

2.6. Clinique

La myasthénie est une affection le plus souvent déroutante par sa symptomatologie et par son évolution. Dans la très grande majorité des cas, les premiers signes intéressent les muscles du territoire céphalique, en particulier les muscles oculomoteurs. Dans 10 à 15 % des cas, la myasthénie reste ultérieurement localisée aux muscles externes de l'œil. Le plus souvent, la myasthénie s'étend dans les 3 années qui suivent son début à d'autres groupes musculaires. La topographie des paralysies est variable d'un patient à l'autre. L'évolution est le plus souvent marquée par des poussées qui, en quelques jours, voire en quelques heures, peuvent mettre la vie en danger du fait des paralysies des muscles respiratoires et de la déglutition. Ce sont les premières années de l'évolution qui sont les plus exposées ; le délai entre les signes de début et l'état le plus grave a été inférieur à 54 mois dans une série personnelle de 177 malades¹¹, et à 36 mois dans 83 % des formes généralisées colligées par Grob et al¹².

Les premiers signes sont oculaires (ptosis, diplopie) dans la moitié des cas ; les autres localisations initiales sont beaucoup moins fréquentes, et évaluées dans un travail portant sur 1 487 myasthéniques à 10 % pour faiblesse des membres inférieurs, à 9 % pour fatigue généralisée, à 5 % pour voix nasonnée, à 4 % pour gêne à la mastication, à 9 % pour faiblesse motrice de la face, de la nuque et des membres supérieurs, et à 1 % pour gêne respiratoire¹².

Le ptosis peut être uni ou bilatéral mais, dans ce cas, le plus souvent asymétrique. Il est variable d'un moment à l'autre, souvent plus marqué le soir que le matin. Le côté atteint peut changer d'un jour à l'autre. Ce ptosis à bascule est particulièrement

évocateur. Il s'accroît lors de l'élévation prolongée du regard ; en revanche, il régresse temporairement par dépôt d'un glaçon sur la paupière supérieure. L'atteinte de l'orbiculaire des paupières est très fréquente ; elle va de la diminution de la force opposée par le malade au relèvement passif de la paupière supérieure jusqu'à l'inocclusion des yeux. Les paralysies oculomotrices sont caractérisées par leur variabilité et par leur absence de systématisation. En revanche, la musculature intrinsèque de l'œil n'est pas atteinte.

Les troubles de la phonation sont évidents au cours de la conversation : la voix devient nasonnée et rapidement inintelligible, mais est à nouveau mieux perceptible après un moment de repos. Les troubles de la mastication s'accroissent au cours des repas ; la fermeture de la bouche est quelquefois impossible sans l'aide de la main.

La dysphagie, également majorée par les repas, peut exposer à des fausses-routes. Éventuellement, elle peut être confirmée sous radioscopie avec produit de contraste. La langue a au début une motricité et une trophicité normales ; elle ne s'atrophie que dans les formes prolongées. L'atteinte de la musculature faciale, presque toujours bilatérale et asymétrique, est très fréquente et contribue au faciès myasthénique qui donne un air de famille à ces malades : disparition des plis et des rides du visage, mimique réduite, lèvres entrouvertes, chute de la mâchoire, yeux mi-clos. Pour compléter le profil myasthénique, intervient la faiblesse des muscles extenseurs du cou responsable de la chute de la tête en avant que le malade compense, ne serait-ce que pour pallier le ptosis, par le soutien du menton par la main.

L'atteinte des membres prédomine aux racines et au niveau des membres inférieurs, mais peut atteindre sélectivement les mains¹³. Cette multiplicité des symptômes au début de l'évolution rend compte des difficultés de diagnostic fréquemment rencontrées. Si la forme généralisée de moyenne gravité est assez facile à diagnostiquer, à condition que l'on y pense, les formes à début localisé sont beaucoup plus trompeuses et amènent à poser des diagnostics erronés et, ce qui est plus grave, à appliquer des thérapeutiques intempestives. La survenue d'un ptosis, d'une diplopie, de troubles de la mastication, de la déglutition et de la phonation peut faire porter le diagnostic de myopathie oculaire ou oculopharyngée, d'ophtalmoplégie supranucléaire, de sclérose en plaques, d'atteinte bulbo-protubérantielle d'étiologie vasculaire ou infectieuse. Des interventions ont même été pratiquées comme la

résection partielle du releveur de la paupière pour corriger un ptosis, ou la plastie du voile pour empêcher le reflux des liquides par le nez, sans parler de nombreuses séances inutiles de rééducation orthoptique ou du langage. Les erreurs de diagnostic ou la négligence des patients pour les premiers signes rendent compte de ce que la myasthénie n'est souvent diagnostiquée que des mois, voire des années après son début.

L'évolution de la myasthénie est rythmée par des poussées. La poussée est définie par la réapparition de nouveaux signes ou l'aggravation significative du déficit préexistant sur quelques jours à quelques semaines. Toutes les formes de myasthénies peuvent présenter une poussée, même les myasthénies en rémission complète depuis des mois. Les poussées peuvent survenir sans causes déclenchantes apparentes, ou après diminution ou arrêt des médicaments antimyasthéniques, ou après une infection, une intervention, un traumatisme, une intoxication ou la prescription de certains médicaments. La crise myasthénique est une poussée nécessitant l'intubation et la ventilation mécanique. Les poussées sont plus fréquentes dans les premières années de la maladie. Quatre-vingts pour cent des crises myasthéniques surviennent avant 5 ans, 48 % avant 18 mois¹⁴, 75 % dans les 2 ans⁸. Dans 20 % des cas environ, la myasthénie réagit peu ou pas aux différents traitements et aboutit à un état d'impotence motrice plus ou moins étendu, à peine marqué par des fluctuations de la symptomatologie. C'est dans ces formes devenues chroniques que l'on observe des atrophies musculaires étendues. Dans certains cas, les atrophies peuvent être localisées et entraîner un déficit fonctionnel important quand elles intéressent la face, l'oropharynx, la langue, l'oculomotricité. L'évolution ultérieure est indissociable des effets des différents traitements. Que les myasthéniques soient ou non thymectomisés, il est des cas que les anticholinestérasiques contrôlent bien ; quand les résultats sont insuffisants, on est amené à prescrire d'autres médicaments (corticoïdes, immunosuppresseurs) et à recourir aux EP ou l'injection intraveineuse d'Ig en cas de poussées.

2.7. Evaluation de la gravité

Les bilans doivent être régulièrement répétés. L'évolution est le plus souvent faite de poussées ou de rémissions. Le myasthénique est un malade fragile ; des

modifications même légères de la thérapeutique ou des facteurs intercurrents divers (infections, traumatismes, interventions chirurgicales, etc.) peuvent entraîner une aggravation. Il est donc important de pouvoir évaluer facilement la gravité et les possibilités fonctionnelles de tout myasthénique. La classification d'Osserman modifiée par Genkins est actuellement abandonnée, en raison de son imprécision. D'autres classifications ont été proposées.

La classification clinique de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)¹⁵ est destinée à identifier des sous-groupes de myasthénie avec des signes cliniques ou de gravité différents :

classe I	Déficit des muscles oculaires. Peut avoir une faiblesse de l'occlusion des yeux. La force de tous les autres muscles est normale.
classe II	Déficit discret des muscles autres qu'oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité.
IIa	- affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux.
IIb	- affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires.
classe III	Déficit modéré des muscles autres qu'oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité.
IIIa	- affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux.
IIIb	- affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires.
classe IV	Déficit sévère des muscles autres qu'oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité.
IVa	- affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux.
IVb	- affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires.
classe V	Nécessité d'une intubation. La nécessité d'une sonde gastrique seule place le malade en classe IV.

Tableau 1 : La classification clinique de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Le score analytique quantitatif permet de mesurer le déficit moteur à un moment donné. Il est essentiel pour évaluer de façon objective le traitement. Il est facile à établir et à répéter par un personnel non spécialisé. Le score le plus utilisé en France est représenté au tableau 1⁶. Il ne faut tenir compte que des variations portant au minimum sur dix points. Ce score doit être complété par la mesure de la capacité vitale. Par ailleurs, compte tenu de son caractère ponctuel, il doit être associé à une évaluation fonctionnelle.

Membres supérieurs tendus en avant	10 secondes = 1 Point (maximum 15 points)
Membres inférieurs, patient en décubitus, cuisses fléchies, jambes levées à l'horizontale	5 secondes =1 point (maximum 15 points)
Décolle la tête du plan du lit	
Avec contre pression	10 points
sans contre pression	5 points
non	0 point
S'assoit sans l'aide des mains	Oui= 10 points
Oculomotricité	
normale	10 points
ptosis	5 points
diplopie	0 point
Occlusion palpébrale	
normale	10 points
diminuée	7 points
incomplète avec recouvrement cornéen	5 points
incomplète sans recouvrement cornéen	0 point
Mastication	
normale	10 points
faible	5 points
nulle	0 point
Déglutition	
normale	10 points
difficile	5 points
impossible	0 point
Phonation	
normale	10 points
nasonnée	5 points
impossible	0 point

Tableau 2 : Classification de Goulon de la force musculaire : maximum 100 points

2.8. Formes cliniques

2.8.1. Myasthénie et anomalies thymiques

Il peut s'agir d'hyperplasie et de thymome. Un travail portant sur 115 myasthéniques opérés fait état de 13 % de thymome, 37 % d'hyperplasie, 50 % de thymus involué ⁷.

2.8.1.1. Hyperplasie thymique

Elle est définie par la présence de centres germinatifs, qu'il y ait ou non augmentation du volume du thymus. Elle s'observe le plus souvent dans les myasthénies à début précoce (avant l'âge de 40 ans). La MYASTHÉNIE est souvent généralisée et grave, le taux d'anticorps anti-RACH élevé.

2.8.1.2. Myasthénie et thymome

Le pourcentage des thymomes selon les statistiques varie entre 10 et 25 %. Très rares chez l'enfant, ils sont surtout observés au-delà de 40 ans, et généralement découverts au moment où le diagnostic de myasthénie est porté. Dans quelques cas, le thymome était connu avant que ne surviennent les premiers signes de myasthénie, ou celle-ci n'est apparue qu'après la thymectomie. Dès que le diagnostic de myasthénie est porté, la recherche d'un thymome doit être systématique, grâce essentiellement aux investigations radiologiques (scanner et/ou IRM). Leur but est de découvrir une tumeur médiastinale et d'en préciser l'extension. Un thymome peut être calcifié ou son volume peut être suffisant pour ne laisser aucun doute de son existence sur les radiographies standards. Mais un thymome peut être de petite taille et n'apparaître que sur le scanner ou l'IRM.

2.8.2. Myasthénies séronégatives

Environ 15 % des patients n'ont pas d'anticorps anti-RACH bien qu'ils aient des signes cliniques caractéristiques de myasthénie. Néanmoins, nombre d'arguments indiquent que leur maladie est médiée par des autoanticorps¹⁷. En effet, ils répondent aux EP et aux traitements immunosuppresseurs, leurs Ig plasmatiques transfèrent à la souris un déficit de la transmission neuromusculaire, leur sérum inhibe la fonction du RACH exprimé par les cellules TE671. La pathogénie des myasthénies séronégatives n'est pas complètement élucidée. Des travaux indiquent

que des anticorps dirigés contre des antigènes de la surface de la cellule musculaire différents du RACH affecteraient indirectement la fonction du RACH¹⁸.

2.8.3. Myasthénie néonatale

Elle touche environ 10 % des enfants nés de mères myasthéniques même en apparente rémission^{19 20}. Elle est due au transfert transplacentaire des IgG et des anticorps anti-RACH maternels. Dans la grande majorité des cas, elle est reconnue dès la naissance ou dans les premières heures de la vie sur l'hypotonie musculaire, la faiblesse du cri, les troubles de succion, le ptosis, la diplégie faciale ; des troubles respiratoires peuvent nécessiter une assistance ventilatoire mécanique transitoire. L'évolution clinique est favorable dans un délai de 2 à 4 mois, la myasthénie guérissant sans séquelles.

2.9. Examens complémentaires

Quand le diagnostic de la myasthénie a été évoqué, les examens complémentaires suivants sont à effectuer.

2.9.1. Tests pharmacologiques

Leur but est de confirmer le diagnostic clinique :

- injection intraveineuse de Reversolt (chlorure d'édrophonium dose de 2 mg, suivie d'une nouvelle dose de 8 mg en l'absence d'amélioration), dont le délai d'action est rapide (dans les 2 minutes) mais la durée d'action brève (moins de 5 minutes) ;
- ou injection intramusculaire de 1 à 2 mg de prostigmine, précédée, dans les deux cas, de 0,5 mg d'atropine sous-cutanée pour limiter les effets secondaires muscariniques.

La réponse positive se traduit par la régression transitoire, plus ou moins complète, des signes. Il est indispensable d'objectiver cette réponse par un test quantitatif clinique ou électromyographique. Une réponse temporairement négative peut être constatée dans des cas de myasthénie authentique, ce qui conduit à répéter ces tests.

2.9.2. Examens électrophysiologiques

En 1935, Lindsley avait constaté chez les myasthéniques que l'amplitude des potentiels d'unité motrice variait anormalement au cours d'une contraction volontaire, alors même que la fréquence et le rythme étaient inchangés ; il en concluait que la conduction nerveuse était normale mais qu'il existait un blocage au niveau de la jonction neuromusculaire. En 1941, Harvey et Masland décrivaient le décrétement des potentiels d'action sous stimulation à basse fréquence. Ultérieurement, en 1964, Elmquist et al, par la technique de microélectrodes implantées dans un muscle intercostal, montraient que le nombre des quanta d'ACh libérés par influx nerveux était normal dans la myasthénie.

Le test électrique usuel est la recherche du décrétement du potentiel moteur sous l'effet de stimulations répétitives supramaximales à basse fréquence (2 à 5 Hz) (*fig 3A*). Le décrétement maximal survient du deuxième au cinquième potentiel, et doit être supérieur ou égal à 10 %. Il doit être recherché sur un muscle réchauffé, à distance (12 heures) de la prise d'anticholinestérasiques. Ce test est plus souvent positif au niveau des muscles cliniquement atteints, en particulier proximaux (orbiculaire des paupières, trapèze, voire diaphragme). Avant de conclure à sa négativité, il doit être fait sur au moins deux territoires dont un proximal. Malgré l'utilisation de diverses épreuves de facilitations (4 minutes après une contraction volontaire maximale, ischémie sous garrot), il persiste un nombre élevé de faux négatifs. L'enregistrement du jitter neuromusculaire par électromyographie en fibre unique est une technique plus sensible^{21 22 23} pour diagnostiquer un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire. Il consiste à évaluer, soit l'intervalle de temps (intervalle interpotentiel) entre les potentiels moteurs de deux fibres appartenant à la même unité motrice activées par une contraction musculaire volontaire, soit l'intervalle interpotentiel entre un stimulus axonal terminal et le potentiel d'action d'une fibre musculaire qu'il génère. Il existe une variation physiologique de cet intervalle interpotentiel appelée jitter neuromusculaire. Ce jitter est allongé dans les dysfonctionnements de la jonction neuromusculaire. On augmente la sensibilité du *jitter* en l'enregistrant sur plusieurs muscles, en particulier sur les muscles faciaux (orbiculaire des paupières ou frontal). Il faut préciser que la présence d'un décrétement ou l'allongement du *jitter* neuromusculaire ne sont pas totalement spécifiques d'un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire. Ils ont été décrits au cours de la

sclérose latérale amyotrophique (SLA) et de certaines myopathies. En pratique, le problème du diagnostic différentiel peut se poser entre myasthénie oculaire d'une part, cytopathies mitochondriales et dystrophie oculopharyngée d'autre part.

2.9.3. Dosages immunologiques et biologiques

2.9.3.1. Anticorps anti-RACH

Ils sont trouvés à des taux supérieurs à ceux des témoins chez environ 85 % des myasthéniques. Dans les formes oculaires, le pourcentage des résultats positifs est de l'ordre de 50 %. Des résultats négatifs sont constatés dans environ 15 % de myasthénies authentifiées par d'autres critères. L'intérêt du dosage des anticorps anti-RACH est avant tout diagnostique, mais des dosages répétés sont utiles pour apprécier les effets des différents traitements. Une remontée du taux des anticorps peut accompagner, voire précéder, la rechute clinique²⁴.

2.9.3.2. Autres examens biologiques

Toutes recherches sont nécessaires au bilan et à la découverte des maladies associées, en particulier T3, T4, *thyroid stimulating hormone*(TSH), anticorps antithyroïde, anticorps antiacide désoxyribonucléique(ADN).

2.9.4. Examens radiologiques

Tout myasthénique doit être l'objet d'un scanner et/ou d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) du médiastin pour dépister une anomalie thymique.

2.10. Traitement

Les traitements modernes ont amélioré le pronostic vital et permettent à la grande majorité des myasthéniques de mener une vie normale ou tout au moins de récupérer une activité suffisante qui les rend indépendants, mais le plus souvent au prix de traitements prolongés qui ont leurs propres risques.

2.10.1. Médicaments anticholinestérasiques

Ils constituent le traitement de base². Ils prolongent l'action de l'ACh au niveau de la membrane postsynaptique par blocage réversible de l'AChE. Mais ils agissent également à tous les niveaux où l'ACh sert de neuromédiateur. Trois

anticholinestérasiques sont utilisés en thérapeutique : la néostigmine (Prostigmine®), le chlorure d'ambéonium (Mytelase®), la pyridostigmine (Mestinon®). Ils se distinguent entre eux par leur délai et leur durée d'action, et par leurs effets muscariniques plus marqués pour la Prostigmine® et la Mytelase® que pour le Mestinon® ; la Mytelase® a l'effet le plus long. Le Mestinon® existe sous forme retard. Cette présentation est intéressante pour maintenir un taux efficace d'anticholinestérasique pendant la nuit, et éviter ainsi chez certains malades les troubles de la déglutition au réveil. Comme tous les composés d'ammoniums quaternaires, ces médicaments sont faiblement résorbés au niveau de l'intestin, en partie par la formation de complexes non résorbables avec la mucine et les sels biliaires. La prise associée d'aliments diminue significativement leur absorption. Un certain nombre de règles doit être respecté pour leur prescription :

- ils doivent être pris à jeun, une demi-heure à 1 heure avant les repas (le maximum de concentration plasmatique du Mestinon se situe autour de 90 minutes) ;
- il n'y a pas avantage à associer entre eux deux anticholinestérasiques ; la prise orale simultanée de Mestinon® et de Prostigmine® limite l'absorption de cette dernière ;
- la posologie quotidienne de l'anticholinestérasique choisi doit être recherchée par tâtonnements en commençant par des doses filées réparties entre le réveil et le coucher ;
- en cas de dysphagie prononcée, il est prudent, pour éviter une fausse route, d'administrer l'anticholinestérasique par voie parentérale ou par sonde gastrique.

Des accidents de surdosage peuvent survenir, soit pour des posologies trop élevées, soit après maintien d'une posologie jusque-là bien supportée, chez un myasthénique dont l'état s'améliore du fait d'autres traitements. Il faut savoir dépister un surdosage dès les premiers signes muscariniques (coliques intestinales et diarrhée, hypersalivation, hypersécrétion bronchique, sueurs) et nicotiniens (fasciculations et crampes musculaires, signes de Chvostek). Les signes muscariniques peuvent être masqués ou atténués par l'atropine et ses dérivés.

2.10.2. Traitements symptomatiques en dehors des anticholinestérasiques

L'aggravation fréquente et parfois importante en période menstruelle est une indication à l'usage des anovulatoires. Certains médicaments interfèrent par des mécanismes divers avec les phénomènes de transmission neuromusculaire et sont susceptibles d'aggraver de façon importante les myasthéniques (Tableau 3). Pour certains d'entre eux, notamment les benzodiazépines, la contre-indication est relative et ces produits peuvent être utilisés avec prudence chez les myasthéniques dont les symptômes sont mineurs. Le Zyloric® (allopurinol) inhibiteur de la synthèse d'acide urique potentialise l'effet de l'azathioprine, qui est l'immunosuppresseur habituel de la myasthénie, ce qui nécessite de réduire la dose de celle-ci et de surveiller attentivement la numération. La Vibramycine® (doxycycline) ayant un effet antipaludéen peut être proposée comme traitement préventif à la dose de 100 mg/j. Chez les malades anesthésiés, les curares sont, en principe, formellement contre-indiqués. Les curares non dépolarisants pourraient être utilisés si l'indication chirurgicale le nécessite²⁵, mais à des doses d'environ 25 % des doses usuelles en prévoyant une assistance ventilatoire systématique en postopératoire. Il faut également rappeler à cet égard que le fluothane augmente le bloc neuromusculaire, et que cet effet persiste quelques heures après son administration. En pratique, il est prudent, même en respectant les contre-indications classiques, de maintenir les myasthéniques opérés en milieu de réanimation de façon systématique pour la période postopératoire immédiate. Un problème difficile est posé par les vaccinations. Leur retentissement sur la myasthénie est mal documenté. La vaccination contre la poliomyélite, le tétanos ou la grippe n'entraîne pas d'aggravation chez les myasthéniques dont l'état est stable. Chez les malades traités par les corticostéroïdes ou les immunosuppresseurs, les vaccins vivants (vaccin contre la poliomyélite par voie orale notamment) sont formellement contre-indiqués.

	Risque important	Risque relatif	Risque potentiel
antibiotiques	Aminosides Colistine Cyclines injectables	Lincomycine Clindamycine Cycline per os Aminosides voie locale	Erythromycine
Cardiovasculaires	Quinidiniques Procaïnamide Bétabloquant	Lidocaïne	Inhibiteurs calciques Furosémide Brétylium
Psychotropes	Triméthadione	Diphényhydantoïne	Carbamazépine Phénothiazine IMAO
Divers	Magnésium IV Dantrolène	Magnésium per os	

Tableau 3 : Médicaments contre-indiqués

2.10.3. Mesures de réanimation

La réanimation respiratoire a été un tournant décisif pour le pronostic de la myasthénie. Thomas et al²⁶, comparant la mortalité des crises myasthéniques traitées entre les périodes 1960-1964 et 1970-1974 notent que la mortalité est passée de 42 à 6 %. Cette chute de la mortalité ne peut s'expliquer que par l'apparition autour des années 1960 de la respiration assistée. Une myasthénie, même bien équilibrée, est susceptible de se décompenser rapidement. Que l'aggravation soit spontanée ou provoquée par un facteur infectieux, hormonal, thérapeutique, voire psychique, l'atteinte de la déglutition et des muscles respiratoires qui en fait toute la gravité peut survenir en quelques heures. Il est donc indispensable de prévenir les malades de la nécessité d'une hospitalisation rapide dans un service pouvant assurer une assistance respiratoire lorsque apparaissent des troubles de la déglutition, une inefficacité de la toux ou des difficultés respiratoires, une asthénie croissante pour des efforts minimes. La spirométrie est un examen incontournable ; une mesure de la capacité vitale inférieure à 15 mL/kg (25 à 30 % de la capacité vitale théorique) impose l'intubation et la ventilation mécanique. En aucun cas, il ne faut attendre l'apparition d'une hypercapnie pour intuber. Parfois, la mise en place d'une sonde gastrique pour pouvoir administrer les anticholinestérasiques et en même temps traiter la cause de la décompensation permet de voir les signes s'améliorer rapidement. Il n'est pas rare cependant que la stase pharyngée, la répétition des fausses-routes ou l'atteinte respiratoire imposent

l'intubation naso-trachéale et la ventilation assistée. Lorsqu'il existe un doute quant à la responsabilité, au moins partielle, d'un surdosage en anticholinestérasiques, la ventilation assistée permet d'arrêter ou de diminuer ces drogues en toute sécurité. La durée de la ventilation assistée est très variable. Dans une étude portant sur 73 crises myasthéniques²⁶, au septième jour, 25 % des malades étaient extubés ; au 13^{ème} jour, 50 % des malades ; au 31^{ème} jour, 75 % des malades. Le repos et les mesures thérapeutiques (traitement de la cause de la décompensation, rééquilibration du traitement anticholinestérasique, traitement par des EP ou des Ig intraveineuses (IgIV)) ainsi que l'introduction d'un traitement par les corticostéroïdes permettent d'obtenir le sevrage de la ventilation assistée. Lorsque l'atteinte respiratoire et/ou les troubles de la déglutition persistent malgré les traitements associés, une trachéotomie peut devenir nécessaire. Elle permet une éventuelle assistance respiratoire intermittente à domicile. La fermeture de la trachéotomie ne s'envisage qu'après une longue stabilisation de la maladie. Sa reprise lors d'une nouvelle poussée n'est jamais exclue.

2.10.4. Thymectomie

2.10.4.1. En cas de thymome

Dans l'éventualité d'un thymome, tumeur maligne du thymus, le but principal de l'intervention est l'ablation de la tumeur avant qu'elle n'essaime aux organes voisins. La thymectomie doit être pratiquée quelle que soit la sévérité de la myasthénie, sauf contre-indications liées à la dissémination de la tumeur, aux tares associées ou à l'âge ; des résultats favorables ont été notés chez des patients âgés²⁷. Si elle est possible, l'exérèse doit être complète, la voie d'abord élective étant la sternotomie ; dans tous les cas, la totalité du thymus est enlevée. L'exérèse n'est habituellement pas indiquée dans les formes métastasées ; seule une biopsie est alors pratiquée. Parmi les complications liées à l'étendue du geste chirurgical, il convient de citer le risque d'insuffisance respiratoire restrictive secondaire à une lésion phrénique. La radiothérapie n'est pas recommandée dans les tumeurs de stade I. Elle est indiquée dans le traitement postopératoire des tumeurs invasives, et peut être proposée dans certains cas (tumeur inopérable), soit de façon exclusive, soit associée à la chimiothérapie. Les doses habituelles sont de 50-60 Gray, étalées sur plusieurs semaines. Elle expose à la survenue d'une fibrose pulmonaire. Les indications de la

chimiothérapie ne sont actuellement pas codifiées, tant en ce qui concerne sa place dans la prise en charge thérapeutique qu'en ce qui concerne le type des protocoles utilisés. L'évolution de la myasthénie est moins favorable chez les malades thymomectomisés que chez ceux thymectomisés pour hyperplasie ou reliquats thymiques. Ainsi, la découverte d'un thymome conduit à son ablation quand elle est possible, plus dans le but d'éviter l'extension locale de la tumeur que d'influencer le cours de la myasthénie. Le risque de récurrence locale ou à distance nécessite une surveillance régulière par scanner thoracique, d'où l'intérêt d'avoir un scanner de référence postopératoire.

2.10.4.2. Décision de la thymectomie chez les myasthéniques sans thymome décelable

Elle est d'une toute autre difficulté, car les opinions sur ses effets sont loin d'être concordantes, étant donné la diversité des populations de myasthéniques opérés²⁸. Beaucoup d'études de la littérature rapportent des résultats favorables de la thymectomie, souvent après plusieurs années. Pour d'autres, le bénéfice n'est pas flagrant. L'analyse de cette littérature a amené beaucoup d'auteurs à conseiller la thymectomie dans la myasthénie à début précoce avant 40 ans et dans les 3 ans suivant le début de la myasthénie. Gronseth et Barohn²⁹ ont analysé toutes les études contrôlées mais non randomisées publiées entre 1953 et 1998, décrivant l'évolution des patients myasthéniques avec et sans thymectomie. Une association positive a été observée entre thymectomie et rémission dans la plupart des études mais toutes ces études péchaient par défaut d'objectivité lié aux différences troublantes dans les caractéristiques générales entre les groupes thymectomie et non thymectomie. Le bénéfice persistait après ajustement sur une seule variable telle que l'âge, le sexe et la sévérité, mais pas après ajustement sur plusieurs variables simultanément. Les auteurs recommandent que la thymectomie ne soit considérée que comme une option pratique, et soulignent la nécessité d'études thérapeutiques bien conçues.

2.10.5. Traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs

Lorsque le traitement anticholinestérasique ne permet pas d'obtenir une amélioration stable compatible avec une activité fonctionnelle normale ou proche de la normale,

l'indication de traitements plus agressifs, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs doit être discutée.

2.10.5.1. Corticothérapie

Depuis le début des années 1970, la corticothérapie au long cours par voie orale s'est substituée aux corticotrophines. La prednisone est le corticoïde le plus couramment utilisé. Les modalités du traitement sont assez variables suivant les auteurs. Le plus souvent, la posologie initiale est de 1 mg/kg/24 heures. Le début du traitement peut s'accompagner d'une aggravation passagère obligeant parfois à recourir à la ventilation mécanique. Il est donc nécessaire de débiter ce traitement en hospitalisation, au mieux à proximité d'un service de réanimation. Il a été proposé pour éviter cette aggravation initiale d'instaurer le traitement avec des doses plus faibles, de l'ordre de 15 à 25 mg, et d'augmenter la dose par palier. Cette augmentation progressive a l'inconvénient de retarder l'effet du traitement. Pour éviter cette aggravation tout en maintenant un délai d'action bref, on peut, chez les patients présentant des troubles de la déglutition ou des troubles respiratoires, associer des EP ou des IGIV pendant la première semaine de la corticothérapie. La posologie de 1 mg/kg/j est poursuivie habituellement pendant 1 mois ou jusqu'à obtention d'une amélioration. Ensuite, la posologie est diminuée de 10 mg/mois pour atteindre 0,5 mg/kg/j puis de 5 mg/mois pour aboutir à un plateau situé autour de 10 mg/j. D'après la majorité des auteurs, les résultats de la corticothérapie sont bons ou très bons. Le pourcentage de rémission et d'amélioration importante dans quatre séries, portant chacune sur plus de 60 malades, est de 72 à 92 %^{30 31 23 32}. L'amélioration est rapide, apparaissant entre 1 et 21 jours pour plus de 85 % des patients^{31 23}. Le maximum du résultat est atteint dans les 6 ou 12 premiers mois^{30 31 23 32}. Dans la plupart des cas, le traitement doit être poursuivi avec une posologie réduite mais variable pendant plusieurs années pour maintenir l'amélioration ; 5 à 14 % des malades seulement, dans les quatre séries, ont pu être sevrés totalement de corticoïdes. Les corticostéroïdes à très hautes doses ont été proposés pour le traitement des crises myasthéniques. Les effets secondaires de cette corticothérapie au long cours sont importants dans toutes les séries, intéressant 38 à 67 % des malades².

2.10.5.2. Immunosuppresseurs

Le traitement par les immunosuppresseurs cytotoxiques (IS) a été proposé dès 1967. Le produit le plus utilisé est l'azathioprine à la dose de 2 à 3 mg/kg/j. Mertens rapporte les résultats obtenus chez 78 patients traités par l'azathioprine seule ou associée à la prednisone pendant plus de 1 an : 50 % des patients sont très améliorés, 40 % en rémission complète. L'amélioration survient après plusieurs semaines de traitement (rarement avant le troisième mois) et devient maximale le plus souvent avant 1 an de traitement. Toujours dans cette série, aucune rechute ne survient chez les malades traités avec 150 mg d'azathioprine, mais les rechutes apparaissent lorsque les doses sont réduites ou l'azathioprine arrêtée. Les effets secondaires s'observent chez un tiers des malades (leucopénie, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, infections) et cèdent habituellement quand l'azathioprine est arrêtée ou sa posologie diminuée. Des résultats aussi brillants sont publiés par Perez et al³³ à propos d'une série de 42 malades traités par le cyclophosphamide seul ou associé aux corticostéroïdes : 74 % des malades sont améliorés après 1 mois de traitement. Cette amélioration est reliée à la dose cumulative de cyclophosphamide, 90 % des malades étant améliorés après avoir reçu 10 g de cyclophosphamide et 100 % après 30 g. Le taux de rémission est important : 58 % à 1 an, 86 % à 2 ans, 100 % à 33 mois.

La ciclosporine a également été proposée. Une étude randomisée contre placebo³⁴ incluant 20 patients montre que la ciclosporine entraîne une amélioration significative de la force musculaire. L'amélioration est notée dès la troisième semaine de traitement, et atteint son maximum après un temps moyen de 3,6 mois. Une étude randomisée en double aveugle, comparant l'azathioprine à la dose de 2,5 mg/kg/j versus ciclosporine à la dose initiale de 5 mg/kg/j, ajustée ensuite en fonction des effets secondaires, montre qu'à 1 an, 12/18 patients sont améliorés dans le groupe azathioprine et 14/18 dans le groupe ciclosporine. Les effets secondaires de la ciclosporine, notamment l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale, rendent son maniement difficile. Dans ces conditions, l'utilisation de la ciclosporine ne doit être conseillée qu'à des doses de 2,5 à 3,5 mg/kg/j pour éviter les effets secondaires.

D'autres IS ont été récemment proposés et notamment le mycophénolate mofétil avec des résultats semble-t-il intéressants³⁵.

2.10.5.3. Corticoïdes et immunosuppresseurs

Une étude randomisée comparant les effets à long terme de la prednisone et de l'azathioprine³⁶, montre que plus de la moitié des patients non améliorés par la prednisone ou l'azathioprine le sont par l'association des deux traitements. Ce bon résultat de l'association corticostéroïde plus immunosuppresseurs dans les formes résistantes à l'une ou à l'autre thérapeutique a également été signalé par Cornélio³⁷. Une étude randomisée en double aveugle comparant corticostéroïdes versus corticostéroïdes + ciclosporine chez des myasthéniques avec des symptômes importants malgré une corticothérapie supérieure à 30 mg un jour sur deux³⁸ montre qu'après 6 mois de traitement, l'augmentation de la force musculaire était plus importante dans le groupe ciclosporine ($p = 0,004$) ; en revanche, la réduction de la corticothérapie n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Une autre étude randomisée en double aveugle, comparant l'association prednisone + azathioprine versus prednisone³⁹, montre qu'il y a plus d'échec de traitement dans le groupe prednisone que dans le groupe prednisone + azathioprine, et que la dose de prednisone devient significativement plus basse dans le groupe prednisone + azathioprine après 2 ans de traitement. Au total, ces résultats sont en faveur de l'utilisation combinée d'emblée des corticostéroïdes et de l'azathioprine, pour les myasthénie généralisées avec des symptômes importants ne permettant pas une activité normale malgré un traitement anticholinestérasique optimal.

2.10.6. Échanges plasmatiques (EP)

Les EP ont été proposés pour le traitement de la myasthénie dès 1976. Il existe une corrélation inverse entre l'évolution des symptômes et celle du taux des anticorps anti-RACH⁴⁰. L'amélioration par les EP est toutefois également obtenue dans les formes séronégatives⁸. De nombreuses études ouvertes ont montré l'efficacité à court terme des EP au cours des poussées de myasthénie, généralement manifeste dès le premier ou le deuxième échange. Cette amélioration est estimée à 73 % des cas dans une revue de la littérature colligeant trois séries⁴¹. Dans les années 1980, il y a eu un consensus dans la littérature pour utiliser les EP dans les crises myasthéniques⁴². L'efficacité des EP, dans les formes chroniques, n'a jamais été démontrée⁴³. Les EP n'améliorent pas, à long terme, le pronostic de la myasthénie³⁶. Au cours des poussées aiguës de myasthénie, lorsqu'il existe des troubles de la déglutition, un déficit des muscles respiratoires ou un déficit majeur des muscles

squelettiques, les EP permettent de passer un « cap critique » avant que les traitements immunosuppresseurs aient pu agir. Ils sont également intéressants lorsque survient une aggravation provoquée par le début d'une corticothérapie. Compte tenu du mode d'action purement passif des EP ne leur conférant qu'un effet transitoire, il est nécessaire de leur associer un traitement à visée immunosuppressive pour maintenir à moyen et à long terme les résultats des EP. Cette immunosuppression paraît d'autant plus impérative que des phénomènes de rebond du taux des anticorps anti-RACH après EP ont été signalés.

2.10.7. Immunoglobulines intraveineuses

L'utilisation des IGIV a été proposée dès 1984³⁶. Depuis, plusieurs études ouvertes ont rapporté des résultats favorables en utilisant des perfusions de 0,4 g/kg/j d'IgG pendant 5 jours. L'amélioration est maximale entre le 15^{ème} et le 25^{ème} jour après le début du traitement. Dans une revue de la littérature colligeant sept séries, le taux de succès est de 76 %. Dans la majorité de ces études, les IGIV étaient utilisées pour le traitement de myasthéniques en poussée. Une étude randomisée comparant l'effet des IGIV à la dose de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours et celui de trois EP³⁶ n'a pas montré de différence significative. Les complications sont significativement plus importantes dans le groupe traité par EP. Les IGIV, malgré leur coût élevé, sont donc bien une alternative aux EP dans le traitement des poussées de myasthénie. Cette thérapeutique a l'avantage de pouvoir être utilisée dans les cas où les EP sont contre-indiqués, et de ne pas nécessiter l'association à un traitement immunosuppresseur ou corticostéroïde. La dose minimale efficace des IGIV reste à déterminer, de même que leur place dans le traitement à long terme de la myasthénie. Les effets secondaires des IGIV, de l'ordre de 5 %, sont généralement mineurs mais il a été rapporté des chocs anaphylactiques, des méningites aseptiques, des insuffisances rénales aiguës, et il faut garder à l'esprit le risque de transmission d'agents infectieux. Les IGIV polyvalentes ont des effets immunomodulateurs qui relèvent de plusieurs mécanismes d'action qui diffèrent selon la pathologie auto-immune en cause. La neutralisation d'autoanticorps pathogènes circulants par interaction autoanticorps-anticorps anti-idiotypes est responsable d'une diminution rapide du titre des autoanticorps. Les IGIV contiennent également des spécificités anticorps dirigées contre de nombreuses molécules de

surface des lymphocytes impliqués dans la régulation des réponses immunitaires qui rendent compte des effets à long terme de l'administration des IGIV.

ETUDE PERSONNELLE

3. Etude personnelle

3.1. Présentation de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective de patientes présentant une myasthénie à la Maternité Régionale A. Pinard de Nancy et à l'Institut Mère-Enfant Alix de Champagne de Reims de 1996 à mars 2007.

3.2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'analyser les dossiers des patientes porteuses de myasthénie ayant eu une grossesse suivie et accouchée à la Maternité Régionale de Nancy et de Reims afin de déterminer si les caractéristiques de suivi correspondaient au référentiel retrouvé dans la littérature.

L'objectif secondaire était d'établir un protocole de suivi des grossesses survenant chez les patientes atteintes de myasthénie.

3.3. Matériels et méthodes

3.3.1. Critères d'inclusion

Les patientes incluses étaient les patientes dont la grossesse a été suivie dans les maternités de Nancy et Reims et qui présentaient une myasthénie diagnostiquée avant ou pendant la grossesse étudiée.

Les dossiers ont été sélectionnés grâce aux codages AUDIPOG par les services des départements d'informatisation médicale des deux villes. Les patientes ont été sélectionnées selon le codage diagnostique de sortie d'hospitalisation correspondant à la myasthénie.

Les informations concernant la patiente, ses antécédents, l'évolution de sa grossesse et de son accouchement ont été collectées à l'aide d'une fiche de recueil de données.

3.3.2. Critères d'exclusion

Les grossesses arrêtées par interruption volontaire n'ont pas été retenues.

3.4. Paramètres étudiés

3.4.1. Les patientes

Pour chaque patiente nous avons collecté les éléments suivants :

- L'âge.
- Les antécédents médicaux, chirurgicaux et gynéco-obstétricaux.
- La taille, le poids, l'indice de masse corporelle.

3.4.2. La myasthénie

Pour chaque patiente nous nous sommes attachés à retrouver :

- La durée d' évolution de la maladie.
- Les antécédents de thymectomie.
- Le résultat des dosages d'anticorps
- L'état clinique avant la grossesse.
- Les traitements avant la grossesse.

3.4.3. La grossesse et son évolution

Pour chaque grossesse, nous avons recherché :

- Les caractéristiques cliniques : présence d'une consultation pré-conceptionnelle, date de début de grossesse, existence et date des poussées myasthéniques en cours de grossesse, les éléments cliniques tels que l'asthénie.
- Le traitement au cours de la grossesse et ses modifications.
- L'existence d'un suivi conjoint avec un médecin neurologue et/ou interniste.
- Le nombre de consultations obstétricales et neurologiques pendant la grossesse.
- Les hospitalisations : leurs nombres et leurs motifs, le lieu d'hospitalisation : soins polyvalents continus, hospitalisation simple.

3.4.4. L'accouchement

Le mode d'accouchement, voie basse ou césarienne, l'existence d'une maturation cervicale, d'un déclenchement, d'une extraction instrumentale, d'une épisiotomie ont été recherchés.

En cas de déclenchement, était-il lié à la myasthénie ou à une autre pathologie ?

3.4.5. Les paramètres échographiques fœtaux

Le suivi échographique fœtal : nombre d'échographies, rythme, anomalies rencontrées.

3.4.6. L'anesthésie lors de l'accouchement

Pour chaque patiente, nous avons vérifié si une consultation d'anesthésie avait été réalisée.

Selon le mode d'accouchement, nous avons collecté le type d'anesthésie réalisée, les produits utilisés et leurs doses.

3.4.7. Les paramètres néonataux

Les paramètres fœtaux à la naissance : pH au cordon, score d'Apgar, présence d'une myasthénie néonatale transitoire, hospitalisation en néonatalogie.

RESULTATS

4. Résultats

4.1. Caractéristiques de la population

Nous avons pu étudier 9 grossesses chez 7 patientes dans cette étude. L'âge moyen était de 30,1 +/- 4,3 ans avec des extrêmes de 24 à 35 ans. Les antécédents de gestité étaient en moyenne de 0,9 et de parité de 0,9.

Patientes	Age à l'accouchement	Parité	Gestité
1	24	0	0
2	33	1	1
3	35	2	2
4	27	0	0
5	29	1	1
6	31	0	0
7	34	2	2
8	24	0	0
9	34	2	2
Moyenne/Ecart type	30,1+/-4,3	0,9	0,9

Tableau 4 : Caractéristiques de la population

4.2. Antécédents

Deux patientes sur sept souffraient d'autres atteintes auto-immunes, une était atteinte de cirrhose biliaire primitive et l'autre souffrait de maladie de basedow et d'un lupus.

4.3. La myasthénie

L'âge moyen à la découverte de la myasthénie était de 24 ans avec des extrêmes allant de 13 à 31 ans. Toutes les myasthénies ont été diagnostiquées avant la grossesse.

La durée d'évolution de la myasthénie au début de la grossesse étudiée était de 7 ans avec des extrêmes allant de 2 à 16 ans.

Avant la grossesse, 55% des patientes avaient bénéficié d'une thymectomie.

Ce traitement intervenait en moyenne après 1,6 an de la déclaration de la maladie.

Le délai entre la thymectomie et la grossesse étudiée était en moyenne de 8,2 ans.

Le tableau 4 résume les caractéristiques de la maladie.

Toutes les patientes étaient bien équilibrées avant la grossesse sous anticholinestérasiques en traitement unique.

Les données concernant l'évolution de la myasthénie avant la grossesse étaient rarement retrouvées dans les dossiers obstétricaux.

Patientes	Age à l'accouchement	Age à la déclaration de la myasthénie	Durée d'évolution de la myasthénie avant grossesse	Thymectomie préalable	Latence déclaration - thymectomie	Latence entre la thymectomie et la grossesse
1	24	16	8	O	3	5
2	33	31	2	N		
3	35	31	4	N		
4	27	13	14	O	1	13
5	29	13	16	O	1	15
6	31	24	6	N		
7	34	32	2	N		
8	24	18	6	O	2	4
9	34	29	5	O	1	4
Moyenne /Ecart type	30,1/4,3	23,0/8,0	7,0	55,6%	1,60	8,20

O : Oui N : Non

Tableau 5 : Caractéristiques de la maladie myasthénique dans la population

4.4. Suivi de la grossesse

Le suivi a été réalisé dans tous les cas par un obstétricien. Le rythme des consultations était mensuel dans tous les dossiers.

Un avis de médecin neurologue ou interniste a été retrouvé dans tous les dossiers. La consultation d'anesthésie a toujours été réalisée au cours de la grossesse. Le suivi échographique a permis chez ces patientes de réaliser 3,7 échographies en moyenne. Il n'a pas été noté d'anomalies majeures.

Le déroulement des grossesses n'a pas été marqué par des complications obstétricales : pas de menace d'accouchement prématuré, pas de prééclampsie.

La liste des médicaments contre-indiqués a été retrouvée dans 7 dossiers sur 9 soit 77%. Aucune des patientes n'a reçu de médicaments contre-indiqués par la myasthénie.

4.5. Evolution de la myasthénie au cours de la grossesse

Toutes les patientes suivies ont bénéficié de la même classe de médicaments en traitement unique : les anticholinestérasiques.

Aucune patiente n'a reçu de corticoïdes pendant sa grossesse, aucune patiente n'était traitée par immunosuppresseurs.

Lors de la grossesse 56 % des myasthénies se sont aggravées, 44% sont restées stables, et aucune ne s'est améliorée.

Lors du post-partum qui s'étend de l'accouchement jusqu'à la visite post-natale, une aggravation a été notée chez 22% des patientes et une stabilisation par rapport à l'état de gestation chez 78% des patientes.

Les données à long terme sur l'effet de la grossesse sur l'évolution de la myasthénie n'ont pu être recueillies.

Grossesse	Traitement		
	Classe et dose	Traitements des poussées	Terme des poussée (En trimestre pp= post partum)
1	p 4/j pr 1/j		
2	pr 3/j		
3	p 2/j	p 3/j	3
4	p 3/j m3/j	p 5/j m 3/j	1,3 ,pp
5	p 5/j m3/j		
6	p 2/j	p 3/j	3
7	p 3/j	p 4/j	1
8	p6/j		
9	p 3/j	p 4/j	1

m=Mytelase® chlorure d'abédonium

p=Prostigmine® ou néostigmine

pr=Prostigmine retard® ou néostigmine retard

Tableau 6 : Traitement et poussées de la myasthénie au cours de la grossesse et du post-partum

La symptomatologie des poussées consistait en une majoration des manifestations cliniques : asthénie, troubles oculaires qui ont nécessité une majoration du traitement par anticholinestérasiques.

	Evolution pendant la grossesse			Evolution pendant le post-partum		
	Aggravation	Stabilisation	amélioration	Aggravation	Stabilisation	Amélioration
Résultats	55,6%	44,4%	0,0%	22,2%	77,8%	0,0%

Tableau 7 : Evolution de la myasthénie au cours de la grossesse

4.6. L'accouchement

Le terme de l'accouchement était en moyenne de 39,2 +/-0,6 semaines d'aménorrhée.

Sur les neuf grossesses étudiées, il n'a pas été noté d'accouchement prématuré.

Un déclenchement a été programmé après concertation entre anesthésiste et obstétricien chez 44% de ces patientes et la myasthénie était à chaque fois le principal argument de l'indication.

Pour la patiente 1 un déclenchement a été tenté pour bassin limite et myasthénie sans succès par ballon extra-amniotique.

Pour la patiente 6 un déclenchement avait été programmé pour myasthénie mais non réalisé car elle est arrivée en travail spontané avant la date prévue.

Pour les patientes 7 et 8 un déclenchement a été réalisé pour myasthénie et col favorable.

A noter que l'injection de néostigmine recommandée par la littérature n'a jamais été retrouvée en début de travail ou avant l'accouchement ou avant la césarienne chez nos patientes.

Les accouchements se partagent en 3 césariennes (33%) et 6 voies basses (66%).

Grossesses	Population			Déclenchement	
	Parité	Antécédent gestité	Terme de l'accouchement en semaines d'amménorrhées	Tentative de déclenchement	Myasthénie comme indication du déclenchement
1	0	0	38	Oui	oui
2	1	1	39	Non	
3	2	2	38	Non	
4	0	0	39	Non	
5	1	1	39	Non	
6	0	0	39	Oui nr	oui
7	2	2	39	Oui	oui
8	0	0	40	Non	oui
9	2	2	39	Non	
Résultats+/- Ecart-type	0,9	0,9	38,9+/-0,6	44,4%	100,0%

nr : indication posée mais non réalisée

Tableau 8 : Etude du déclenchement du travail

Pour les six accouchements par voie basse, une extraction instrumentale a été réalisée chez deux patientes soit 33% des accouchements voies basses. La myasthénie était l'indication principale dans les deux cas. Une pour aide maternelle

après quelques minutes d'efforts expulsifs et une avant toute poussée maternelle en partie basse.

Une épisiotomie a été réalisée dans 50% des accouchements.

Le temps d'expulsion moyen était de 9 minutes avec des extrêmes allant de 4 à 14 minutes.

Grossesses	Accouchement			
	Temps d'expulsion (en minutes)	Extraction instrumentale	Myasthénie comme indication du forceps	Episiotomie
4	4	Oui	Oui	Oui
5	10	Non		Non
6	14	Non		Oui
7	10	Non		Non
8	8	Non		Non
9	10	Oui	Oui	Oui
Résultats	9	33,3%	100%	50,0%

Tableau 9 : Etude des caractéristiques de l'expulsion

Une césarienne a été pratiquée dans 3 cas soit 33 % des grossesses : une pour bassin limite et myasthénie après échec de déclenchement, une au cours du travail pour stagnation de la dilatation, une pour utérus bicatriciel. La myasthénie entrait en compte dans la décision pour une patiente sur trois.

Grossesse	Césarienne		
	Césarienne programmée	Césarienne au cours du travail	Myasthénie comme indication de la césarienne
1	Oui	Non	Oui
2	Non	Oui	Non
3	Oui	Non	Non
Résultats	66,7%	33,3%	33,3%

Tableau 10 : Etudes des césariennes et ses indications

4.7. L'anesthésie obstétricale

Toutes les patientes avaient bénéficié d'une consultation anesthésique autour de la 33^{ème} SA. L'analgésie péri-médullaire a été mise en place de façon précoce au début du travail chez huit parturientes sur neuf. Une seule patiente, arrivée en cours d'expulsion, n'avait pas pu en bénéficier.

Grossesse	Population			Anesthésie	
	Parité	Gestité	Terme de l'accouchement	Consultation d'anesthésie	Péridurale/Rachianesthésie
1	0	0	38	Oui	Oui
2	1	1	39	Oui	Oui
3	2	2	38	Oui	Oui
4	0	0	39	Oui	Oui
5	1	1	39	Oui	Oui
6	0	0	39	Oui	Oui
7	2	2	39	Oui	Oui
8	0	0	40	Oui	Oui
9	2	2	39	Oui	Non
Résultats	0,9	0,9	38,9	100,0%	88,9%

Tableau 11 : Consultation anesthésie et anesthésie de l'accouchement

On constate l'association de la bupivacaïne et du sufentanil qui sont les deux drogues utilisées pour les péridurales à des dilutions allant de 0.080 à 0.125 %.

La bupivacaïne est souvent donnée à la dose diluée de 0,08 ou 0,125% afin de diminuer au maximum le bloc moteur. L'association avec un morphinique est retrouvée chez trois patientes sur cinq, c'est alors le sufentanil qui est utilisé.

Grossesse	Mode d'accouchement	Mode d'anesthésie	Dose test	Posologie
4	Travail spontané	Rachi de fin de travail		Sufentanil 5µg
				Bupivacaïne 1ml 0,25%
5	Travail spontané	APD PSE	Xylocaïne 2% 3ml	Sufentanil 10 µg
				Bupivacaïne 7ml
				IVSE Bupivacaïne 0,08% 12ml/h
				Sufentanil 0,05µg 12 ml/h
6	Déclenchement	APD	Xylocaïne 1% 3ml	Bupivacaïne 0,25% 16ml
7	Déclenchement	APD	Xylocaïne 1% 3ml	Bupivacaïne 0,125% 40
				Sufentanil 20µg
8	Déclenchement	APD	Xylocaïne 2% 3ml	Bupivacaïne 0,125% 15ml
				PSE Bupivacaïne 0,08% 12ml/h
9	Travail spontané	Pas d'analgésie		

PSE : Pousse seringue électrique

Tableau 12 : Caractéristiques de l'anesthésie périmédullaire et posologie pour les accouchements voies basses

Grossesses	Mode d'accouchement	Mode d'anesthésie	Anesthésie pour le travail	Anesthésie pour la césarienne
1	Césarienne programmée	Rachi		Bupivacaïne 0,50% 9ml Sufentanil 5µg morphine 0,2 mg
2	Césarienne au cours du travail	APD IVSE	PSE 12ml/h Ropivacaïne 0,1% Sufentanil 0,5g/ml	Lidocaïne 2% 15ml morphine 3mg
3	Césarienne programmée	Rachi		Bupivacaïne 10ml Sufentanil 5µg morphine 0,1mg néosynéphrine

Tableau 13 : Caractéristiques de l'anesthésie et posologie pour les césariennes

La durée moyenne d'hospitalisation pour nos patientes en soins continus est fonction de la voie d'accouchement. La moyenne est de 29,3 heures après une césarienne et de 2.7 heures après voies basses pour une seule patiente sur 6 ayant bénéficié d'une surveillance en soins continus.

	Grossesse	Surveillance soins continus (en heure)
Césarienne	1	22
	2	30
	3	36
	Résultats	29,3
Voie basse	4	0
	5	0
	6	0
	7	16
	8	0
	9	0
	Résultats	2,7

Tableau 14 : Surveillance en post-partum immédiat

4.8. Etat néonatal et prise en charge

Les nouveau-nés étaient tous nés à terme et avaient un poids de naissance moyen de 3135 +/- 335 grammes avec des extrêmes allant de 2480 grammes à 3500 grammes. Le score d'Apgar était de 8,7 en moyenne à une minute et de 9,7 à 5 minutes.

Le pH au cordon moyen était de 7,33.

Une hospitalisation du nouveau-né a été décidée pour 55% des nouveaux-nés pour surveillance systématique.

On ne retrouve qu'une seule myasthénie néonatale vraie compliquée d'un arrêt cardiaque avec test au Tensilon® ayant conduit à une hospitalisation de 90 jours.

Nouveau-né	Poids (en gramme)	Apgar 1 minute	Apgar 5 minutes	pH au cordon	Myasthénie néonatale transitoire	Hospitalisation néonatalogie	Durée en jours	Allaitement artificiel
1	3120	7	8	7,39	Non	1	3	Oui
2	2830	9	10	7,25	Non	Non	0	Non
3	2480	9	10	7,32	1	1	90	Oui
4	3100	9	10	7,29	Non	Non	0	Oui
5	3490	9	10	7,31	Non	Non	0	Oui
6	3150	9	10	nc	Non	Non	0	Non
7	3470	9	10	7,4	Non	1	3	Oui
8	3500	8	9	7,31	Non	1	3	Oui
9	3080	9	10	7,34	Non	1	3	Oui
Résultats +/-écart-type	3135,6 +/-335	8,7	9,7	7,33	11,1%	55,6%	11	77,8%

nc : Non connu

Tableau 15 : Caractéristiques de l'état néonatal et la prise en charge

DISCUSSION

5. Discussion

5.1. Limites de l'étude

Notre étude présente des limites. En effet, c'est une étude rétrospective et qui reste descriptive en raison du faible effectif de notre population.

Ce faible effectif peut s'expliquer du fait de la faible incidence de la myasthénie.

Les renseignements sont parfois difficiles à collecter, les patientes étant suivies parfois en ville avant de débiter leur suivi obstétrical à la maternité.

De plus le dossier obstétrical est parfois établi tardivement dans le premier trimestre une fois que l'évolutivité de la grossesse semble acquise.

5.2. Épidémiologie myasthénie et grossesse

La modification des facteurs hormonaux et les modifications du système immunitaire impliquent une double relation entre myasthénie auto-immune et grossesse.

La myasthénie est une pathologie rare mais touchant de façon prépondérante les femmes en âge de procréer. L'incidence des grossesses myasthéniques est évaluée de 1/100000 à 1/500000 ce qui fait que chaque obstétricien sera au cours de sa carrière susceptible d'en rencontrer ⁴⁴.

Nous avons colligé toutes les patientes ayant eu une grossesse depuis 1997 à la Maternité de Nancy et de Reims, nous avons obtenu 7 patientes et 9 grossesses.

5.3. Impact de la grossesse sur la myasthénie

5.3.1. Mortalité maternelle

Plauché en 1991 rapportait un taux de mortalité maternelle à 4% en 1991. Dans une étude de Lille parue en 2006 portant sur 27 grossesses, Ramirez trouve une mortalité maternelle similaire de 3,7% (une patiente décédant à un mois du post-

partum). Ce taux est nettement plus élevé que ceux avancés par l'INSEE pour la population générale (13,9 décès pour 100 000), possiblement en rapport avec la maladie. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu de la faiblesse des effectifs. De plus, ce taux de mortalité (3,7%) reste, en revanche, proche de celui rapporté de 4% pour l'ensemble des patients myasthéniques⁴⁵.

D'autres études avec des effectifs plus élevés n'ont pas recensé de mort maternelle^{44, 46}.

Cette surmortalité supposée des patientes myasthéniques a fait que certains auteurs se sont interrogés sur l'indication d'une interruption médicale de grossesse (IMG) au cours du premier trimestre. Celle-ci n'est d'aucun recours car l'anesthésie et l'intervention sont elles-mêmes des facteurs déclenchants de poussée potentiellement grave. Cette IMG pourra être acceptable dans le cadre d'une myasthénie déjà décompensée et sans anesthésie générale.

La littérature récente ne fait pas état de mort maternelle en relation avec une décompensation myasthénique.

Dans notre étude qui porte sur les dix dernières années, nous n'avons pas relevé de mort maternelle ni d'ailleurs de décompensation grave. Aucune patiente n'a eu pendant sa grossesse de poussée nécessitant un transfert en soins intensifs.

5.3.2. Morbidité maternelle

L'impact de la grossesse sur la maladie est sujet de nombreux articles. La première étude sur une population conséquente a été réalisée par Plauché sur 314 grossesses entre 1938 et 1983 chez 217 patientes myasthéniques⁴⁷. La maladie était stable dans 32% des cas, améliorée dans 28% des cas et aggravée dans 41%.

On retrouve généralement dans la littérature ce schéma : une aggravation de la maladie pour un tiers des grossesses, aucun changement pour 1/3 et une détérioration dans 1/3 des cas. Les aggravations surviennent principalement au premier trimestre et en post-partum⁴⁷.

Les améliorations du deuxième et troisième trimestres peuvent s'expliquer sans doute en partie par l'immunosuppression qui permet une amélioration des

symptômes⁴⁶. On observe alors parfois une rémission complète et confirmée par des modifications neurophysiologiques sur l'électromyogramme en fibre unique⁴⁸.

Les détériorations du premier trimestre peuvent s'expliquer par les vomissements gravidiques fréquents qui accompagnent cette période et peuvent déséquilibrer l'équilibre du traitement.

Les poussées qui suivent la grossesse peuvent s'expliquer d'une part par la réponse immunologique qui se réactive rapidement en post-partum, par la fatigue physiologique qui suit le travail et l'accouchement, par la fréquence des infections du post-partum et par le rythme imposé par le nouveau-né.

Le premier trimestre de la grossesse et le premier mois du post-partum semblent donc les périodes les plus critiques dans l'évolution de la maladie, nécessitant une surveillance accrue de ces patientes durant ces deux périodes⁴⁴.

Dans notre étude, on constate que 56% des patientes présentent une aggravation pendant la grossesse, et 44% n'ont pas vu de changement de leur état. On ne note par contre aucune amélioration. Le nombre de patientes dont l'état s'est aggravé est donc plus élevé que dans la série de Plauché (41% sur 217 grossesses), de Djelmis (sur 69 grossesses), ou de Batocchi (19% sur 64 grossesses)^{44 47 46}.

Au cours du post-partum, 22% des patientes ont ressenti une majoration des symptômes et 78% une stabilisation par rapport au pré-partum. Aucune amélioration n'est notée dans les semaines suivant l'accouchement.

Ces aggravations sont restées mineures : augmentation de l'asthénie, apparition de ptôsis et ont parfaitement répondu à une augmentation des traitements anticholinestérasiques.

5.3.3. Tolérance immunologique

Les études tendent à montrer une amélioration clinique des patientes à partir du 2^{ème} trimestre.

5.3.3.1. Effet des oestro-progestatifs

Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer cette tolérance immunologique telles que l'effet favorable des hormones œstroprogestatives sécrétées en grande quantité

durant la grossesse ou les modifications de l'immunité cellulaire propre à la grossesse en relation avec la tolérance du fœtus. Cette immunomodulation semble induite par l'expression placentaire majorée d'interleukine-10, responsable d'une diminution des réponses des lymphocytes T de type I au niveau local, mais aussi systémique⁴⁹. Le rôle des hormones sexuelles dans l'apparition des maladies auto-immunes a été démontré dans les modèles expérimentaux animaux⁵⁰. Dans l'espèce humaine, la survenue de ces maladies préférentiellement chez les femmes en période d'activité génitale et les rôles parfois contradictoires de la grossesse et de la contraception hormonale confirment cette importance⁵¹. Ainsi, l'effet de la grossesse sur la maladie est variable selon la pathologie auto-immune considérée : les symptômes sont habituellement améliorés dans les maladies dépendantes de lymphocytes T autoréactifs, comme la sclérose en plaques et la polyarthrite rhumatoïde^{52 53 54} tandis qu'ils s'aggravent plutôt dans les maladies dépendantes des lymphocytes B telles que le lupus érythémateux systémique, le syndrome des antiphospholipides et le purpura thrombopénique immunologique⁵⁵.

5.3.3.2. Effet de l'alphafoetoprotéine

L'alphafoetoprotéine se fixe sur les anticorps antirécepteurs à acétylcholine inhibant ainsi leur liaison au niveau des récepteurs. La contraction musculaire en serait d'autant facilitée. Ce mécanisme pourrait expliquer l'amélioration très habituelle des deuxième et troisième trimestres de la grossesse au cours desquels les taux sont relativement croissants^{56 57}.

5.3.4. Facteurs pronostics

Afin de conseiller au mieux les patientes myasthéniques, il faudrait disposer de facteurs permettant d'évaluer le risque de détérioration clinique au cours de la grossesse.

La plupart des auteurs estiment que l'évolution de la myasthénie pendant la grossesse n'est pas prévisible⁴⁶.

5.3.4.1. Les antécédents

D'après Batocchi, le résultat des premières grossesses n'aide pas pour prévoir le déroulement des suivantes⁴⁶.

5.3.4.2. État clinique avant la grossesse

L'état clinique (classification MGFA ou score de Goulon cf. tableau 1 et 2) des patientes à l'initiation de la grossesse ne permet pas de prédire l'apparition d'une aggravation ou d'une rémission de la myasthénie^{47 46 44}.

Dans notre étude, 33% des patientes ont bénéficié d'une évaluation clinique avec évaluation par score de Goulon avant la grossesse.

5.3.4.3. Statut immunologique

Il n'existe pas de relation entre le statut immunologique et l'évolution de la myasthénie durant la grossesse⁴⁶.

Dans notre étude, on retrouve dans le dossier obstétrical un seul dosage des anticorps antirécepteurs à acétylcholine réalisé juste avant la conception pour les neuf grossesses.

5.3.4.4. Durée d'évolution de la myasthénie au début de la grossesse

D'après Eymard et Djelmis, les aggravations de la myasthénie sont plutôt rencontrées chez les patientes dont la maladie est d'apparition récente^{57 44}. Un délai court entre la déclaration de la maladie et le début de la grossesse augmentait de façon significative le nombre de poussées myasthéniques.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux avancés par de nombreux auteurs sur l'évolution habituelle de la myasthénie, dont la gravité tend à diminuer au cours des années, avec un intervalle de 3 à 5 ans habituellement désigné entre le début des symptômes et l'état clinique le plus grave^{12 58 45 59}.

Dans notre étude, la durée d'évolution de la myasthénie au début de la grossesse était de 7 ans, délai long qui est plutôt en faveur du bon déroulement de la grossesse.

Pour certains, devant une myasthénie débutante et souvent instable chez une patiente jeune, il est licite de proposer au couple de reporter la grossesse de quelques années.

5.3.4.5. Influence de la thymectomie

La thymectomie est considérée par de nombreux auteurs comme un des traitements de choix pour la myasthénie^{60 3 61} et des effets bénéfiques ont été clairement démontrés depuis l'étude princeps de Blalock en 1939. Les effets bénéfiques sont acceptés bien que le rôle du thymus dans la pathologie ne soit pas encore tout à fait élucidé⁶².

En l'absence de thymome, la chirurgie est recommandée par de nombreux auteurs chez les sujets jeunes atteints de myasthénie généralisée et dont les symptômes s'aggravent. Cependant, à notre connaissance, aucune étude prospective randomisée sur une population suffisamment large n'a permis de savoir quels patients devraient bénéficier le plus de la thymectomie^{29 63}.

Certains auteurs ont montré une relation statistiquement significative entre la thymectomie préalable à la grossesse et l'évolution favorable de la maladie au cours de celle-ci ou du post-partum⁴⁴.

Cela a été étudié sur 50 grossesses par Roth en 2006⁶⁴ qui tendait à montrer que la thymectomie diminuerait le nombre de poussées de la grossesse et du post partum, ce qui est mis en avant aussi par Djelmis en 2002⁴⁴.

La dernière étude de Hoff parue en 2007 sur une cohorte de 135 grossesses n'a pas pu mettre en évidence d'effet bénéfique sur les détériorations cliniques⁶².

En raison de la faiblesse statistique de notre étude nous ne pouvons mettre en évidence de relation entre la thymectomie qui est antérieure à la grossesse dans 56% des cas et l'évolution de la myasthénie. Deux patientes sur 5 thymectomisées ont souffert de poussées pendant la grossesse, alors que trois patientes sur 4 non thymectomisées ont souffert de poussées.

5.3.5. Facteurs favorisant les poussées

Les quatre facteurs principaux de décompensation de la myasthénie sont le stress, la fatigue, la douleur et l'infection. Ces facteurs sont souvent rencontrés pendant la grossesse.

Le stress et la fatigue liés à la grossesse, au travail ou à l'accouchement peuvent déclencher une crise myasthénique.

Les nausées et vomissement de début de grossesse diminuent l'observance du traitement⁶⁵ ce qui favorise une poussée.

Les difficultés respiratoires de fin de grossesse dues à la diminution du mouvement diaphragmatique peuvent aggraver une dyspnée d'origine myasthénique.

Les infections du post-partum : endométrite, cystite et mastodynite augmentent fortement les poussées et doivent être diagnostiquées et traitées rapidement⁴⁴.

Cela impose un dépistage rapide de toute infection ou contamination en particulier urinaire, un examen cytobactériologique des urines mensuel peut être envisagé.

Dans les dossiers étudiés, ces facteurs apparaissaient bien pris en compte avec arrêt de travail en cas d'augmentation de l'asthénie, dépistages des infections urinaires par bandelette urinaire mensuelle. Les vomissements de début de grossesse n'ont pas posé réellement de problème. Jamais il n'a été nécessaire de prescrire des anticholinestérasiques intraveineux pour cette raison.

5.3.6. Les différentes thérapeutiques disponibles

5.3.6.1. Les inhibiteurs de l'anticholinestérase

Il y a plusieurs médicaments dans cette catégorie qui incluent la molécule la plus communément utilisée, le bromure de pyridostigmine (Mestinon ®) et néostigmine et chlorure de néostigmine (Prostigmine ®). Ils retardent l'hydrolyse rhizomatique de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire. Le facteur limitant principal de la néostigmine est sa courte demi-vie. La pyridostigmine qui a une plus longue demi-vie est le médicament de longue action le plus couramment utilisé pour le traitement de la myasthénie. Il a été utilisé sans effet secondaire majeur pendant les grossesses de patientes myasthéniques depuis 50 ans et presque la moitié des patientes peuvent être traitées par ce médicament uniquement. La dose initiale chez les adultes est de 30 à 60 mg toutes les 4 à 8 heures. Il passe facilement dans la circulation fœtale atteignant un taux de 85 à 95 % de la concentration plasmatique maternelle et s'accumule dans le liquide amniotique⁶⁶. Une étude sur les grossesses

de rats traités par pyridostigmine n'a pas montré d'augmentation des malformations⁶⁷. Cependant le cas d'un enfant dont la mère avait pris jusqu'à 1500 à 3000 mg de pyridostigmine par jour, ce qui correspond à 4 à 8 fois la dose recommandée, était atteint de malformations néonatales sévères : microcéphalie, arthrogrypose et autres anomalies dysmorphiques⁶⁸. Un cas d'hypertrophie de la musculature du tube intestinal chez un nouveau-né dont la mère était traitée par de hautes doses d'anticholinestérasiques a été décrit. Cependant, l'innocuité de ce médicament à des doses recommandées pendant la grossesse est avérée. La posologie doit être adaptée lors d'une grossesse en raison de l'augmentation du volume plasmatique et de la modification de la clairance rénale. L'adaptation des doses pourra être réalisée lors du premier trimestre en raison des vomissements gravidiques fréquents qui peuvent modifier l'absorption du médicament. Pendant cette période, en cas de vomissements sévères, l'administration parentérale peut être recommandée.

5.3.6.2. Les thérapies par corticoïdes

Le traitement par corticostéroïdes est efficace chez la plupart des patientes myasthéniques. Pourtant un tiers des patientes deviennent temporairement faibles après avoir débuté la prednisone. Habituellement cela commence pendant les 10 premiers jours et dure jusqu'à 6 jours. Malheureusement, les rémissions qui apparaissent ne se maintiennent que si le patient continue les stéroïdes et l'arrêt peut causer un rebond myasthénique. Pour cette raison, les patientes myasthéniques enceintes sous corticoïdes doivent les continuer pendant toute la grossesse et le post-partum. L'innocuité des corticoïdes apparaît être avérée pendant la grossesse. Ils présentent très peu de risques tératogènes pour le fœtus⁶⁹⁷⁰⁷¹ et seulement une petite augmentation de l'incidence des fentes palatines a été reportée s'ils sont utilisés pendant le premier trimestre. De très hautes doses de corticostéroïdes peuvent provoquer des ruptures prématurées des membranes et donc des accouchements prématurés⁷². La prise de poids et le faciès cushingoïde sont des effets secondaires communs. On ne sait toujours pas si le risque d'infection est augmenté pour le fœtus avec ce traitement⁷³.

5.3.6.3. Azathioprine

Un grand nombre de patientes avec des transplantations rénales et des maladies inflammatoires des intestins ont pu grâce à un traitement par azathioprine, même pendant le premier trimestre de la grossesse, conduire une grossesse normale⁷⁴. Néanmoins, les patientes myasthéniques qui prennent ce traitement doivent essayer au possible de reporter leur grossesse jusqu'à ce que l'amélioration de la maladie leur permette l'arrêt ou une diminution de la posologie de l'agent immuno-suppresseur. L'azathioprine traverse le placenta mais le foie fœtal ne fabrique pas l'enzyme permettant de transformer la molécule dans son métabolite actif ; cette absence d'enzyme fœtale semble protéger les fœtus des effets tératogènes de l'azathioprine pendant la grossesse⁷⁵. Les fœtus exposés à l'azathioprine peuvent développer des leucopénies, anémies, thrombocytémies réversibles, des infections et des atrophies thymiques⁷⁶. Les enfants nés de mères recevant de l'azathioprine peuvent avoir un taux supérieur d'immuno-suppression^{77 78}.

Dans notre étude, il n'y avait pas de patientes sous azathioprine.

5.3.6.4. Cyclosporine A

Il a été récemment prouvé que la cyclosporine A pendant la grossesse pouvait induire une atteinte rénale chez des jeunes lapins⁷⁹. Cependant, la cyclosporine A n'est pas un agent tératogène majeur chez l'homme bien que des taux significatifs traversent la barrière placentaire et atteignent le fœtus, la cyclosporine n'a pas été mise en cause pour des atteintes sévères chez le fœtus^{80 81}. Cependant, la cyclosporine peut accroître le risque d'hypotrophie fœtale, de prématurité et d'avortement spontané précoce. On peut aussi occasionnellement observer des thrombocytopénies, neutropénies et lymphopénies néonatales transitoires.

Dans notre étude, il n'y avait pas de patientes sous cyclosporine.

5.3.6.5. Mycophénolate mofétil (Cellcept®)

Il a été rapporté des malformations de la tête et des yeux chez des rats et des lapins qui avaient été exposés pendant la vie intra-utérine à cette molécule⁸² ; aucune étude n'a montré les effets tératogènes chez l'homme et l'expérience clinique est toujours très limitée. En considérant la très longue demi-vie de cette molécule et l'absence de données humaines le mycophénolate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. La contraception est recommandée avant, pendant et six semaines après

la thérapie⁸³. En effet, l'utilisation de cette drogue pendant la grossesse peut être associée à une augmentation importante de l'avortement spontané⁸⁴. Le Ray et al. ont rapporté récemment un cas de malformations fœtales multiples en raison d'une administration intra-utérine de mycophénolate pendant le premier trimestre de la grossesse.

5.3.6.6. Méthotrexate

Le méthotrexate est mutagène et tératogène. Il est contre-indiqué pendant la grossesse pour raison d'une augmentation très importante d'avortements précoces. Si la grossesse se poursuit, il y a un grand risque d'anomalies crânio-faciales, pulmonaires et du système nerveux central (anencéphalie, hydrocéphalie, myéloméningocèle)⁸⁵. Si la grossesse n'est pas interrompue, des grosses doses d'acide folique sont nécessaires⁸⁶.

Dans notre étude, il n'y avait pas de patientes sous méthotrexate.

5.3.6.7. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est parfois utilisé dans quelques cas de myasthénie réfractaire aux autres thérapeutiques. Le cyclophosphamide est responsable d'anomalies congénitales chez les animaux de laboratoire. Les malformations touchent le squelette, le palais, les poumons et les yeux. Les résultats chez l'humain sont moins clairs mais la recommandation générale est que le cyclophosphamide doit être évité pendant la grossesse en particulier pendant le premier trimestre^{87 88}.

5.3.6.8. La plasmaphérèse

Les plasmaphérèses ont été réalisées avec succès pour des crises myasthéniques pendant la grossesse^{46 44}. La plasmaphérèse est un traitement très efficace pour obtenir des résultats à court terme. Ce bénéfice vient de la diminution du taux d'anticorps antirécepteurs à acétylcholine, de la diminution des hormones thymiques, de la diminution des complexes immuns et autres constituants plasmatiques. Elle consiste en 3 à 6 échanges de 2 à 3 litres pendant 1 à 2 semaines. Elle peut être réalisée sans danger pendant la grossesse si besoin^{46 89}. Cependant, les plasmaphérèses peuvent provoquer des accouchements prématurés en raison de la diminution des hormones indispensables au maintien de la grossesse⁹⁰. D'autres complications peuvent intervenir comme un choc hypovolémique, des allergies, des

arythmies cardiaques transitoires, des nausées. Pendant l'échange, il existe un risque d'hypotension qui doit être surveillée et corrigée si besoin.

5.3.6.9. Immunoglobuline intraveineuse

Les immunoglobulines permettent de diminuer la réaction auto-immune. Bien que l'innocuité des immunoglobulines intraveineuses pendant la grossesse n'ait pas été établie, ce traitement a montré son efficacité lors de crises myasthéniques pendant la grossesse^{46 91}. Les effets secondaires les plus communs sont des maux de têtes, frissons et fièvre. L'hyperviscosité et l'hypervolémie sont également à prendre en compte pendant la grossesse.

5.3.7. Le traitement

Les modifications hémodynamiques liées à la grossesse imposent un ajustement des doses. Pour les médicaments anticholinestérasiques, l'augmentation des besoins doit faire rapprocher les prises avant d'augmenter les posologies⁶⁵.

La voie d'administration doit être adaptée en cas de vomissement gravidique.

Dans l'étude de Hoff sur 73 patientes la pyridostigmine (Mestinon®) est la plus utilisée : c'est le traitement chez 68 % des patientes⁶².

Dans notre étude la pyridostigmine est le traitement de toutes nos patientes. Pour deux grossesses ce traitement est associé avec du chlorure d'abédonium (Mytelase®).

5.3.8. Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques enseignées aux patientes myasthéniques doivent être strictement appliquées chez les patientes myasthéniques enceintes. Il faut autant que possible essayer d'éviter les fatigues non nécessaires, s'allonger brièvement quelques minutes pendant la journée. Se reposer les yeux fermés quelques minutes chaque heure peut être d'une aide efficace. Un régime diététique équilibré doit être appliqué. Un apport quotidien suffisant en potassium est nécessaire en raison de la faiblesse musculaire qui peut être engendrée par une carence potassique. Il faut éviter autant que possible le stress psychologique. Il faudra éviter le manque de sommeil. Toutes ces mesures peuvent permettre de diminuer de façon significative les poussées myasthéniques².

Dans les dossiers obstétricaux étudiés, le rappel à ces règles de bases n'apparaît pas, mais les patientes ont toutes bénéficié d'une consultation avec un neurologue ou interniste qui ont pu délivrer ces conseils.

5.3.9. Les médicaments contre indiqués

Les poussées peuvent être favorisées par de nombreux médicaments, et la liste se doit d'être présente dans le dossier des malades de façon à éviter tout accident (cf. Tableau 3).

Il faut éviter les bêtamimétiques qui peuvent décompenser une cardiomyopathie latente de la myasthénie⁹².

Des médicaments comme les inhibiteurs calciques, les aminosides et le magnésium en intraveineux, d'utilisation fréquente pendant la grossesse, sont formellement contre-indiqués.

Ces contre-indications posent problème en cas de menace d'accouchement prématuré qui nécessite une tocolyse. Les bêtamimétiques et les inhibiteurs calciques étant contre-indiqués, il faudra avoir recours à une alternative qui sera l'atosiban (Tractocile®) de même efficacité que les inhibiteurs calciques mais à coûts plus élevés.

5.3.10. Influence à long terme

Des études portant sur des cohortes importantes ont montré que la grossesse n'altère pas le pronostic à long terme des malades^{46 93 3}.

Notre étude rétrospective ne permet pas d'évaluer le devenir de ces patientes.

5.4. Impact de la myasthénie sur la grossesse

5.4.1. Fertilité

Peu d'articles ont étudié la fertilité chez les patientes myasthéniques, mais d'après Djelmis⁴⁴, la maladie n'est pas associée à une infertilité.

Dans notre étude toutes les grossesses étaient spontanées sans aide à la procréation.

5.4.2. Avortements spontanés

Dans l'étude de Hoff portant sur 135 grossesses myasthéniques, il rapporte un taux de 16% de fausses couches. Plauché rapporte un taux de 12% dans sa série⁴⁷.

Ce taux n'est pas significativement plus haut que le taux de la population générale qui est retrouvé à 11% dans la littérature en moyenne⁹⁴. Bien que le taux d'avortements spontanés soit plus élevé dans d'autres pathologies auto-immunes, cela n'a pas pu être démontré jusqu'ici pour la myasthénie.

Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé d'avortement précoce. Aucune patiente étudiée n'avait d'antécédent de fausse couche.

5.4.3. Consultation préconceptionnelle et suivi

La grossesse doit être au mieux planifiée avec le neurologue ou le médecin interniste ainsi qu'avec l'obstétricien. En particulier, la patiente doit être clairement informée des risques fœtaux et la possibilité des exacerbations pendant la grossesse.

Dans notre étude, il a été difficile de retrouver une consultation spécifique préconceptionnelle, les dossiers obstétricaux étant constitués le plus souvent au premier trimestre de la grossesse.

Le rythme du suivi obstétrical était mensuel dans tous les dossiers ce qui était suffisant pour les patientes de notre étude dont les grossesses se sont bien passées.

5.4.4. Prééclampsie

Seulement cinq cas de prééclampsie chez des patientes myasthéniques ont été retrouvés dans la littérature^{95, 96}.

Il n'existe pas de données sur l'incidence de la prééclampsie chez ces patientes.

La myasthénie est une maladie auto-immune. Des recherches tentant d'expliquer la physiopathologie de la prééclampsie s'orientent vers un mécanisme immun.

Aucune étude n'a démontré un accroissement de l'incidence de la prééclampsie chez ces patientes. Des articles ont étudié cette association prééclampsie myasthénie qui est problématique d'un point de vue thérapeutique : contre indication du sulfate de magnésium (l'hypermagnésémie diminue le relargage d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire et aggrave la faiblesse musculaire).

Des morts maternelles ont été rapportées chez des femmes myasthéniques ayant reçu ce traitement pour une prééclampsie⁹⁷.

En cas de HELLP syndrome, la corticothérapie reste un traitement de choix⁹⁸.
Nous n'avons pas eu à déplorer de patientes prééclampsiques dans notre étude.

5.4.5. Prématurité

La série de Plauché en 1991⁴⁷ révèle un taux de 36 % de prématurité, chiffre très élevé qui n'est pas retrouvé dans le reste de la littérature.

Dans la série de Djelmis, le terme moyen est de 38,7 SA avec seulement cinq accouchements prématurés soit 7%⁴⁴.

Dans les grosses cohortes de Batocchi et Hoff, le taux d'accouchement prématuré n'apparaît pas augmenté^{46, 93}.

Dans notre étude, le terme des accouchements est de 38,9 SA sans aucun accouchement prématuré.

Bien que le repos n'ait jamais vraiment fait la preuve de son efficacité pour diminuer les accouchements prématurés, on peut se demander si le repos imposé par la myasthénie ne protégerait pas du risque de travail prématuré.

Hoff a montré par contre un taux de rupture prématurée des membranes augmenté de façon significative⁹³. L'étiologie n'est pas claire mais cela peut être secondaire aux traitements par corticothérapie (favorisant les ruptures prématurées) plus fréquents chez les patientes de la cohorte.

5.4.6. Durée du travail

Le muscle utérin étant un muscle lisse son fonctionnement n'est pas perturbé dans la myasthénie. En effet, les récepteurs de l'acétylcholine des muscles striés sont nicotiques alors que ceux des muscles lisses sont muscariniques. La durée du travail ne devrait pas être modifiée et seul Hoff a montré un risque significatif de travail prolongé⁹⁹. Cela n'apparaît pas dans d'autres études à large effectif. Notre étude portant sur 6 accouchements voies basses n'a pas mis en évidence d'élévation de la durée de la première partie du travail.

5.4.7. Choix de la voie d'accouchement

5.4.7.1. Voie basse

Actuellement, les auteurs s'accordent pour mener la grossesse jusqu'à son terme. Le recours à la césarienne doit avoir des indications obstétricales^{44 100}. La voie basse est donc la méthode de référence.

5.4.7.2. Programmation de l'accouchement

Le déclenchement pour présence de l'équipe pluridisciplinaire ne peut être un argument dans les maternités où la présence obstétricale, pédiatrique et anesthésique est continue. De plus, cette programmation par déclenchement comporte un risque d'échec et majore le risque de césarienne préjudiciable dans ce cadre. Cette programmation pourrait être utile dans les maternités sans garde sur place, or nous conseillons le transfert de ces patientes en fin de grossesse pour un accouchement dans une maternité de niveau 3 structure permettant l'accès à une réanimation maternelle et une surveillance néonatale plus adaptée.

5.4.7.3. Césarienne

Dans l'étude de Hoff sur 135 naissances, le taux de césariennes programmées et le taux de césariennes en cours de travail étaient significativement augmentés.

L'argument en faveur de la césarienne avant travail est le danger que représente une césarienne en urgence sur poussée myasthénique avec le risque lié à l'anesthésie générale.

La chirurgie de la césarienne constitue un stress dangereux chez les patientes myasthéniques donc, la césarienne avant ou pendant travail doit être réalisée en cas d'indications obstétricales pures.

Dans notre étude, nous avons observé un taux élevé de césarienne à 33% soit 3 sur 9, une césarienne pour utérus bicatriciel, une pour raison purement obstétricale de stagnation à 5 cm au cours du travail et une pour la patiente n°1 pour bassin limite avec score de Magnin à 22,2 ou la myasthénie surajoutée a été une raison de l'indication.

5.4.8. Thérapeutique et prise en charge pendant le travail

Les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être administrés par voie parentérale pendant le travail en raison de l'absorption gastrique diminuée. La néostigmine (1,5 à 2 mg intramusculaire ou 0,5 mg intraveineuse toutes les 3 à 4 heures) est le traitement de choix².

Cette injection n'a jamais été prescrite dans note étude.

La prednisone doit être continuée pendant le travail et si nécessaire une dose supplémentaire de 50 à 100 mg peut être administrée en intra-musculaire pendant la première partie du travail⁴⁴.

Le travail et l'accouchement doivent être réalisés dans une salle permettant l'accès immédiat au personnel et à l'équipement pouvant réaliser une aide ventilatoire et ce en raison du stress physique et psychologique que peut causer l'accouchement, facteur parfois déclenchant d'une crise myasthénique sévère. Rarement, des crises cholinergiques (nausées, hypersalivation, bradycardie, lipothymies, myosis, crampes abdominales, fasciculations et soubresauts musculaires) peuvent intervenir, causées par un surdosage de drogues anticholinestérasiques.

L'analgésie est indispensable pour réduire le stress physique et émotionnel. L'anesthésie péridurale, qui sera préférée, doit être utilisée pour les accouchements voie basse et par césarienne. Elle permettra l'utilisation de forceps. (cf. chapitre anesthésie et myasthénie).

5.4.9. Phase d'expulsion

Si la première partie du travail ne met en jeu que l'utérus muscle lisse, l'expulsion nécessite l'action des muscles striés volontaires de la ceinture pelvienne.

La myasthénie provoque une élévation des extractions instrumentales de l'accouchement même si la myasthénie est asymptomatique^{62, 99}.

En effet, classiquement, une extraction instrumentale d'aide maternelle est préconisée. La phase d'expulsion doit être courte. La phase expulsive de par son

stress, ses efforts violents prolongés et répétés est presque un modèle d'étiologie de la décompensation myasthénique.

Des études anciennes ont montré l'importance de cette aide à l'expulsion sur l'état clinique maternel et ont dicté l'attitude de l'obstétricien qui devra, sauf en cas d'expulsion rapide et facile, aider la mère dans ses efforts par une extraction instrumentale^{101, 102}.

Il faut s'attacher à bien vérifier l'observance médicamenteuse (anticholinestérasique intraveineuse), s'assurer de la présence des anesthésistes qui auront à leur portée une possibilité d'assistance ventilatoire et des pédiatres. La saturation en oxygène maternelle pourra être surveillée.

Dans notre étude, nous retrouvons 33% d'aide à l'expulsion sur les accouchements voies basses. Une avant tout effort expulsif pour éviter toute fatigue maternelle et une autre après 5 minutes d'efforts expulsifs bien conduits.

Le temps de l'expulsion a été court en moyenne 9 minutes et il n'y a pas eu de crise myasthénique suivant cette phase expulsive.

En résumé, l'attitude obstétricale devra tenir compte des symptômes myasthéniques :

- Chez une patiente asymptomatique ou bien équilibrée par le traitement, l'attitude d'extraction instrumentale avant tout effort expulsif paraît excessive. La surveillance clinique, de la saturation en oxygène et la présence de l'anesthésiste doit permettre une phase expulsive de courte durée sans danger, comme le montre notre étude avec 66% d'accouchements voies basses sans aide à l'expulsion.
- Il faut être plus interventionniste si les signes oculaires voire respiratoires interviennent avant la phase d'expulsion et le forceps, la ventouse ou les spatules pourront alors être réalisés d'emblée. Ces instruments comportent une participation active maternelle.

5.4.10. Surveillance fœtale pendant le travail

Ramirez a démontré en 2005 que les enfants qui ont présenté des signes de myasthénie néonatale ont montré des signes de souffrance plus fréquemment (liquide méconial) pendant le travail de façon significative (P=0,05).

Dans notre étude, aucun fœtus n'a présenté d'altération de rythme cardiaque fœtal, aucun liquide méconial n'a été observé. L'état néonatal était très bon : les pH au cordon étaient en moyenne de 7,33 avec un extrême inférieur à 7,29. Le score d'Appgar à une minute était en moyenne à 8,7 et à 9,7 à 5 minutes.

La surveillance fœtale doit être la surveillance habituelle préconisée en France : la cardiographie en continu pendant le travail.

5.4.11. Accompagnement de la patiente

Afin de diminuer au maximum le stress des parturientes, il faut insister sur l'accompagnement et le soutien psychologique par l'équipe soignante. Cet accompagnement sera au mieux entrepris avant l'accouchement par les cours de préparation à l'accouchement qui permettront à la patiente de découvrir la salle de naissance, de dédramatiser le travail, la péridurale et d'appréhender les techniques d'effort expulsifs.

5.4.12. L'allaitement

L'allaitement n'est pas contre-indiqué chez les mères myasthéniques. Le lait maternel contient des anticorps anti-récepteurs à acétylcholine et peut donc potentiellement aggraver une myasthénie néonatale¹⁰³. En conséquence, il apparaît prudent d'éviter l'allaitement chez des nouveau-nés symptomatiques. L'analyse simultanée de sang et de lait maternel n'a pas montré de passage significatif de bromure de pyridostigmine dans le lait¹⁰⁴. Son utilisation est donc compatible avec l'allaitement maternel. Les corticostéroïdes sont très peu excrétés dans le lait et les taux reçus par l'enfant sont minimaux. Si l'allaitement est réalisé au moins 4 heures après la prise de stéroïdes cela permet encore de diminuer la dose reçue par le nouveau-né. L'allaitement maternel chez les mères traitées par corticostéroïdes apparaît sans danger¹⁰⁵.

L'allaitement maternel est contre-indiqué chez les patientes traitées par azathioprine. La cyclosporine A est excrétée dans le lait maternel et bien que de nombreux cliniciens se sont prononcés contre l'allaitement sous cyclosporine A, d'autres articles rapportent des allaitements sans problème avec des mères prenant ce traitement. L'absence d'effets néphro-toxiques et d'autres effets secondaires a pu être rapportée chez des enfants exposés à la cyclosporine¹⁰⁶. Le mycophénolate mofétil a été retrouvé dans du lait de rate allaitante. On ne sait toujours pas s'il est

excrété dans le lait maternel humain. En raison des effets secondaires qui peuvent intervenir chez le fœtus, l'allaitement maternel doit être proscrit chez les patientes prenant cette thérapeutique. Le méthotrexate doit aussi être évité pendant l'allaitement en raison des nombreux problèmes incluant l'immuno-suppression, la neutropénie, les effets secondaires sur la croissance et sur la possible carcinogénèse. La cyclophosphamide est excrétée dans le lait maternel¹⁰⁷ et peut causer une immuno-suppression et une neutropénie¹⁰⁸. L'allaitement n'est pas recommandé chez les patientes utilisant la cyclophosphamide.

Dans notre étude, nous avons un taux faible d'allaitement maternel à 22.2% qui contraste avec la faible morbidité néonatale et les traitements suivis par les parturientes qui autorisent l'allaitement. Cela peut s'expliquer d'une part par la crainte non justifiée de la fatigue engendrée par un allaitement maternel et d'autre part par la prudence excessive des obstétriciens.

5.5. Impact de la myasthénie sur le fœtus

5.5.1. Introduction

La myasthénie peut provoquer par passage des anticorps dans le sang fœtal des conséquences sévères sur le fœtus par diminution des mouvements. Certains fœtus seront atteints d'akinésie fœtale ou arthrogrypose.

5.5.2. Historique

5.5.2.1. Description des mouvements fœtaux

La description des mouvements fœtaux existe depuis l'antiquité. Hippocrate note que les premiers mouvements fœtaux se produisent entre 70 et 90 jours après la conception avec une apparition plus rapide des mouvements et des mouvements plus vigoureux pour les fœtus de sexe masculin. Ambroise Paré, 1534, écrit : « Si ni la main du chirurgien, ni la mère ne peuvent sentir bouger l'enfant, celui-ci est mort. » Après la clinique, l'échographie, moyen d'observation privilégié, a permis de décrire une véritable sémiologie des mouvements fœtaux.

Ian Donald, en 1958, est le premier à appliquer l'échographie à l'obstétrique. Il faut attendre 1967 pour que Kratochwil enregistre les premiers mouvements fœtaux (activité cardiaque en mode A).

5.5.2.2. Description des pathologies liées à l'absence des mouvements fœtaux

Ambroise Paré, dès 1573, note des observations d'arthrogrypose, mais il faut attendre 1841 (Otto) pour que celle-ci soit véritablement isolée comme une entité clinique. En 1962, Drachman a l'idée de curariser des embryons de poulets et observe l'apparition de pieds bots et d'arthrogryposes¹⁰⁹. En 1965, Edith Potter décrit le syndrome qui porte son nom en cas d'agénésie rénale bilatérale. En 1971, Sheppard rapporte un cas d'arthrogrypose secondaire à une myasthénie maternelle. En 1974, Pena et Shokeir décrivent ce qu'ils prennent pour un syndrome autosomique récessif alors qu'il ne s'agit en fait que d'un phénotype aux étiologies multiples, mais ils ont le mérite d'isoler les premiers la séquence d'immobilité fœtale¹¹⁰. En 1983, Moessinger répète l'expérimentation de curarisation de Drachman, mais chez le rat¹¹¹. Il reproduit par curarisation un syndrome malformatif d'akinésie fœtale et prouve que ce tableau n'est pas spécifique mais le résultat d'une immobilité fœtale. En 1986, Judith Holl regroupe dans un phénotype commun les immobilités fœtales nommées FADS (Fetal Akinesy Deformation Sequences) quelles que soient leurs étiologies.

5.5.3. Définition

5.5.3.1. Arthrogrypose : le symptôme

On entend par arthrogrypose toute limitation du jeu articulaire secondaire à des rétractions ou à des anomalies du développement musculo-tendineux.

Cela explique l'origine du mot arthrogrypose qui vient du grec arthron (articulation) et gryposis (tordu, déformé).

Ainsi, la découverte de rétractions et de malpositions des extrémités en période anténatale et néonatale doit mener au diagnostic d'une insuffisance motrice chez le fœtus.

5.5.3.2. Le syndrome : arthrogrypose multiple

L'arthrogrypose multiple congénitale désigne la présence de ces anomalies fixées, touchant au moins deux articulations en des zones différentes du corps. Toutes les articulations peuvent être concernées. Le squelette est intact. Il est admis maintenant qu'il ne s'agit pas d'une entité nosologique mais d'un symptôme dont l'apparition fait suite à un défaut de mobilité, quels qu'en soient l'origine et le mécanisme.

Sous le terme d'arthrogryposes multiples ou syndrome d'immobilité foetale se classe une multitude d'affections, dont le point commun est la présence de raideurs articulaires, tantôt isolées tantôt associées à des anomalies viscérales et du système nerveux. L'anomalie articulaire est alors une des composantes d'une atteinte malformative plus générale.

Le terme d'immobilité foetale est parfois préféré au terme d'arthrogrypose. Il souligne le mécanisme pathogénique unique de cette affection malgré la multiplicité des étiologies.

Une autre dénomination a été introduite en 1986 par Holl : la séquence malformative d'akinésie foetale.

Le syndrome d'immobilité foetale résulte de nombreuses causes d'ordre génétique, environnementale et autres facteurs. La myasthénie maternelle est une cause rare. Chez 10 à 15% des enfants nés de mère myasthénique, on note des symptômes de myasthénie transitoire. Dans quelques rares cas, on découvre une arthrogrypose multiple congénitale¹¹².

5.5.3.3. Arthrogrypose d'origine musculaire

À l'origine d'un tiers des arthrogryposes multiples congénitales, l'anomalie musculaire peut toucher le muscle lui-même ou la jonction neuromusculaire¹¹³.

Parmi les myopathies congénitales prédominent la myopathie à bâtonnets, la myopathie à némaline et à cores centraux, la dystrophie myotonique congénitale de Steinert et certaines dystrophies musculaires congénitales.

5.5.4. Physiopathologie

Des rétractions musculo-tendineuses peuvent résulter schématiquement de deux mécanismes – la non-contraction du muscle (phénomène purement mécanique) et son anomalie primitive – qui peuvent s'intriquer. Nous les envisagerons d'abord séparément.

L'activité motrice est fonction de l'âge gestationnel, elle apparaît dès 7 semaines d'aménorrhée et se complexifie au gré de la maturation du système nerveux et de l'acquisition des diverses fonctions motrices. De globale elle devient segmentaire, de plus en plus fine et synchronisée dès 20-21 SA. La déglutition du liquide amniotique et les mouvements respiratoires sont une des composantes de cette activité motrice. La première étude qui a clairement démontré l'importance de la diminution des mouvements fœtaux dans la physiopathologie des arthrogryposes a été faite par Drachmann et Coulombre en 1962¹⁰⁹. Ce travail avait consisté à injecter à des embryons de poussins du curare conduisant à la naissance à des déformations multiples articulaires.

Jago en 1970 avait rapporté des naissances avec des déformations articulaires multiples lorsque la mère avait été traitée pour tétanos par des myorelaxant à base de curare¹¹⁴.

Les facteurs mécaniques ont un rôle qui a été parfaitement illustré par l'expérience de Moessinger¹¹¹ appelée « séquence malformative d'akinésie fœtale ». En soumettant une rate gestante à une curarisation prolongée, on provoque chez le fœtus un hydramnios, un retard de croissance, des rétractions musculo-tendineuses associées à des déformations des extrémités, une hypoplasie pulmonaire, un cordon ombilical court et des ptérygiums cutanés. Le syndrome décrit avait une ressemblance frappante avec le syndrome de Pena et Shokeir décrit en 1974 sur des nouveaux-nés¹¹⁰.

Il est admis que plus la réduction des mouvements intervient tôt dans la gestation plus l'atteinte articulaire est sévère.

5.5.5. Diagnostic d'une arthrogrypose à la naissance



Figure II : Profil céphalique d'un fœtus après interruption médicale de grossesse pour arthrogrypose



Figure III : Fœtus : corps entier après interruption médicale de grossesse pour arthrogrypose

L'enraidissement est souvent plus sévère au niveau des articulations distales que proximales. Il peut également affecter le rachis et l'articulation temporo-mandibulaire. Habituellement, les épaules sont en adduction-rotation interne, les coudes en extension plus souvent qu'en flexion, les poignets en flexion palmaire avec

inclinaison cubitale (mains botes), les articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes en flexion avec volontiers coup de vent cubital, les hanches en flexion et les pieds en varus équin (pieds bots). L'atteinte est loin d'être toujours symétrique et d'égale densité. Que le processus d'immobilité anténatale soit d'ordre paralytique ou de non-utilisation, la trophicité musculaire est en général réduite au voisinage des articulations touchées, donnant aux membres un aspect en fuseau. Les plis cutanés habituels sont souvent absents et des plis ou des fossettes anormales peuvent exister. La gravité des limitations et désaxations articulaires et des perturbations des plis cutanés dépend de l'intensité et de l'ancienneté de l'apparition de l'hypokinésie au cours de la vie fœtale. Il est important de préciser si l'enfant présente ou non un déficit de la force musculaire qui signe alors une affection neuromusculaire : il faudra cependant, le plus souvent, attendre plusieurs semaines pour que la kinésithérapie ait assoupli suffisamment le jeu articulaire pour pouvoir clairement reconnaître ce symptôme (hypoflexie ou aréflexie ostéotendineuse). Une hypoplasie pulmonaire est possible dans les formes graves, avec paralysie des muscles respiratoires et atteinte des articulations costo-vertébrales, ou en cas d'oligoamnios. On recherchera des anomalies associées, encéphaliques, squelettiques ou viscérales (agénésie rénale), permettant d'identifier un syndrome complexe où l'arthrogrypose n'est alors qu'un symptôme parmi d'autres. L'ectopie testiculaire est fréquente, comme dans toute affection neuromusculaire ou encéphalique.

Un certain nombre d'examens complémentaires complètent le bilan clinique :

- Des radiographies complètes du squelette qui, outre l'étude de la conséquence des désaxations sur la croissance épiphysaire, la recherche de fractures et l'appréciation de l'ostéoporose d'immobilisation, permettent de rechercher des anomalies osseuses morphologiques pouvant orienter vers un syndrome malformatif.
- L'exploration neurophysiologique qui comprend un électromyogramme, l'étude des vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive et celle des potentiels évoqués somesthésiques. L'indication d'une biopsie musculaire ou neuromusculaire en dépend :
- Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et médullaire ;

- Un caryotype, systématique en dehors de l'identification précise d'une affection monogénique.

5.5.6. Syndrome d'immobilité fœtale et myasthénie

5.5.6.1. Epidémiologie

Le syndrome d'arthrogrypose, toute cause confondue, est rare. On retrouve dans la littérature une incidence de 1 pour 3000 à 10000 naissances vivantes¹¹⁰

En cas de myasthénie, l'étude de Hoff en 2006 sur 176 naissances a montré une incidence de 2.2% de nouveau-nés atteints¹¹⁵. La pathologie est rare mais grave puisque tous les enfants de l'étude atteints sont morts.

5.5.6.2. Morbidité, mortalité

Polizzi¹¹² a établi une revue de la littérature des cas associant immobilité fœtale et myasthénie. En 2000, il a étudié 32 cas nés de 13 mères myasthéniques.

L'étude de ces cas a montré que la sévérité du syndrome d'immobilité fœtale est très variable et sans rapport avec le grade de la myasthénie maternelle.

Sur 32 cas, 12 sont morts in utero et 9 sont morts pendant la période néonatale. Dans les cas graves, il est noté systématiquement une diminution des mouvements actifs fœtaux et un hydramnios. L'étude post mortem a montré des données compatibles avec une séquence d'akinésie fœtale mais peu avaient des anomalies du système nerveux central.

Dans les cas moins sévères, si les enfants survivaient à la période néonatale, le devenir à long terme était bon.

5.5.6.3. Les autoanticorps médiateurs de l'arthrogrypose

Il est maintenant bien établi que, pour un développement normal, le fœtus a besoin de bouger librement entre 7 et 8 semaines de gestation. Les immunoglobulines maternelles IgG commencent à traverser le placenta entre la 14^{ème} et la 16^{ème} semaine de gestation et les récepteurs à acétylcholines fœtaux ne sont pas détectés chez le fœtus après la 33^{ème} semaine. Ainsi, les anticorps qui interfèrent avec les récepteurs à acétylcholines fœtaux seront pathogéniques entre la 14^{ème} et la 33^{ème} semaine de gestation¹¹². Dans plusieurs cas d'arthrogrypose multiple avec des anticorps antirécepteurs acétylcholines maternels, l'absence de mouvements et le

développement de l'arthrogrypose avait été détectés dans le milieu du troisième trimestre et la fin de la grossesse¹¹².

Polizzi en 2000 a établi un modèle expérimental pour regarder les effets des anticorps maternels sur le développement du fœtus. Du sérum de patientes myasthéniques était injecté par voie intra-péritonéale chez des souris enceintes produisant de hautes concentrations d'immunoglobulines antirécepteurs acétylcholines chez le fœtus¹¹². Des injections de plasma provenant de mères myasthéniques rapportées par Barnes en 1995¹¹⁶ et Vincent en 1995¹¹⁷ ont mises en évidence le rôle des anticorps dans l'arthrogrypose : aucune des souris n'a donné naissance à des souriceaux en bonne santé, et il n'y avait pas de survivant chez les souriceaux alors que la mère elle-même restait en bonne santé. De plus, quand les fœtus étaient extraits plus précocement, de nombreux souriceaux ont montré des contractures multiples, des malformations crânio-faciales, des oedèmes cutanés, des scolioses, des ptérygiums multiples et des hypotonies – toutes des anomalies composant le syndrome d'arthrogrypose multiple. Pour aller plus loin dans l'examen morphologique, des poumons hypoplasiques et des atrophies cérébelleuses ont été mis en évidence chez quelques fœtus.

Ces expériences démontrent de façon évidente l'implication des anticorps antirécepteurs acétylcholines fœtaux comme la cause principale de l'arthrogrypose multiple chez les patientes myasthéniques ou chez les patientes qui présentent des anticorps antirécepteurs sans myasthénie clinique.

Pourtant, il reste des questions en suspens. L'examen post-mortem des cas humains d'arthrogrypose pris en compte montre qu'il n'y a pas seulement des anomalies explicables par la paralysie fœtale mais que le cerveau, le cervelet et le cœur sont touchés. Une hypothèse est que les immunoglobulines IgG plasmatiques de ces mères réagissent aussi avec d'autres antigènes fœtaux et provoquent des anomalies systémiques sans relation avec l'absence de mouvements. Un argument en faveur de cette supposition vient de l'incidence élevée d'anomalies sans relation entre elles chez le fœtus de souris à qui l'on a injecté du plasma de patiente myasthénique en particulier : un canal atrio-septal dans un cas et une malformation du Chiari dans un autre. Il est possible que durant le développement fœtal de l'homme (ou de la souris) la barrière hémato-encéphalique soit suffisamment poreuse pour permettre

aux anticorps IgG d'atteindre le système nerveux central et de l'endommager, ce qui ne se verrait pas chez un adulte normal.

5.5.6.4. Corrélation atteinte maternelle et foétale

La sévérité de l'arthrogrypose est très variable et malgré le peu de cas retrouvés dans la littérature, il ne semble pas y avoir de corrélation avec le degré de sévérité de l'atteinte maternelle¹¹².

Vincent en 1995¹¹⁷ a relaté l'histoire clinique d'une femme adressée à un généticien pour la 5ème récurrence de syndrome d'immobilité foétale faisant suspecter une anomalie génétique autosomique récessive. Le généticien ayant la connaissance de la famille, publiée par Barnes en 1995, a demandé le dosage des anticorps anti-récepteurs à acétylcholine qui s'est révélé positif chez une patiente totalement asymptomatique. D'autres cas ont été retrouvés par Moutard Codou (1987) Vincent et al (1995) et Barnes (1995)^{113, 116, 117}.

De même, Brueton a étudié une famille dont les six enfants présentaient le phénotype de Pena-Shokeir de mère asymptomatique mais chez qui a été découvert tardivement des anticorps anti-récepteurs à acétylcholine.¹¹⁸

Chez les patientes étudiées par Polizzi et dont le diagnostic de myasthénie était établi, on ne retrouvait pas non plus de corrélation entre la sévérité de l'atteinte maternelle et foétale.

5.5.6.5. Corrélation titrage anticorps et atteintes foétales

Les anticorps sont détectés par radio-immunologie utilisant de l' α -bungarotoxine.

Le titrage est très variable selon les patients. Il existe une relation entre le taux d'anticorps et la maladie mais celle ci comme nous l'avons vu plus haut n'est pas très étroite et on retrouve ces anticorps chez 1% de patients asymptomatiques²⁴.

Chez 10 à 15% des patients avec un diagnostic clinique de myasthénie, les anticorps anti-récepteurs à acétylcholine ne sont pas détectables. Il existe sans doute d'autres anticorps bloquant la jonction neuromusculaire¹⁸ encore non connus.

L'étude des familles ci-dessus de Brueton et Barnes nous permet d'émettre l'hypothèse que la sévérité de l'atteinte foétale et le risque de récurrence dans une fratrie ne sont pas liés au titrage des anticorps mais à leur spécificité immunologique.

Le récepteur à acétylcholine est un oligomère protéique de membrane qui, dans un muscle d'adulte normal, est fait de cinq unités : α , β , γ , ϵ , δ . Il est essentiel pour la transmission de l'influx nerveux jusqu'au muscle et ce récepteur existe en deux isoformes qui diffèrent seulement par une unité ; pendant le développement précoce, une unité γ est présente à la place d'une unité ϵ . Dans la myasthénie typique, une haute proportion d'anticorps est attachée à un épitope de l'unité α appelée la région immunitaire principale¹¹⁹. Cependant, de nombreuses patientes ont aussi des anticorps spécifiques pour l'isoforme foétale du récepteur à acétylcholine, qui s'attache probablement à l'unité γ .

L'anticorps dans la myasthénie fonctionne par trois mécanismes distincts :

- *anticorps précipitants* : c'est un médiateur du complément qui endommage la membrane post-synaptique musculaire,
- *l'anticorps modulant* induit une réduction des récepteurs à acétylcholine en augmentant leur vitesse de dégradation,
- *les anticorps bloquants* bloquent de façon directe la fonction des récepteurs à acétylcholine⁹.

Chez la plupart des patientes myasthéniques, ce dernier mécanisme n'est pas le plus important.

Les femmes dont l'enfant souffre d'akinésie foétale, ont une titration élevée d'anticorps dont une proportion élevée s'attache à l'épitope de l'unité γ ¹²⁰ mais on n'explique toujours pas pourquoi seulement quelques enfants développent ce syndrome. Il se pourrait que la jonction neuromusculaire du fœtus soit relativement résistante aux effets des anticorps en raison de son immaturité, du renouvellement rapide des récepteurs à acétylcholine et des moindres dommages dus à la médiation du complément. De plus, l'alphafoetoprotéine aurait un effet protecteur par inhibition de la fixation des anticorps sur les récepteurs à acétylcholine¹²¹.

La diminution des taux d'alphafoetoprotéine après l'accouchement pourrait expliquer à la fois la myasthénie néonatale transitoire et l'aggravation ou l'apparition de symptômes maternels en post-partum.

La compréhension du mécanisme de l'arthrogrypose et la possible identification de l'anticorps responsable conditionneront la qualité du conseil génétique qui devra être donné aux parents et la stratégie de la surveillance des grossesses ultérieures.

Le risque de récurrence qui peut s'expliquer par une haute proportion d'anticorps à haute affinité pour la forme fœtale de récepteur à acétylcholine doit être pris en compte lors du désir de grossesse d'une patiente myasthénique avec un ou plusieurs antécédents d'akinésie fœtale.

5.5.6.6. Réponse au traitement de la mère

Le passage transplacentaire des anticorps anti-récepteurs à acétylcholine est la cause du syndrome d'immobilité fœtale. Connaître le statut immunologique maternel est donc indispensable. Différents traitements ont été proposés dans la littérature.

Carr en 1991 a amélioré le devenir fœtal en proposant 6 échanges plasmatiques entre la 15^{ème} et la 17^{ème} semaine de gestation suivi d'un traitement par Prednisolone¹²².

Pour la patiente asymptomatique avec 6 enfants nés avec des arthrogryposes multiples, Vincent a proposé des échanges plasmatiques répétés à partir de 10 semaines de gestation ce qui a permis de prolonger de 3 semaines les mouvements fœtaux, mais, malheureusement, n'a pas empêché le développement des arthrogryposes multiples¹¹⁷.

Le traitement anticholinestérasique qui passe la barrière placentaire devrait améliorer l'immobilité fœtale. A notre connaissance, aucune étude n'a montré une diminution de la morbidité fœtale sous ces traitements.

5.5.7. Dépistage échographique

En 1965, le Pr Schweitzer à Nancy décrivait une grossesse chez une patiente myasthénique. Il était retrouvé un hydramnios important conduisant à l'accouchement prématuré. Dans son observation, il note la naissance d'un « garçon de 1200g avec un faciès mongoloïde, une hypertrophie typique, à caryotype normal ».

5.5.7.1. Surveillance échographique chez une patiente myasthénique

La surveillance échographique doit avoir lieu dès 16 semaines d'aménorrhée puis toutes les 4 semaines en étudiant particulièrement la mobilité en général et surtout les mouvements de déglutition, la quantité de liquide amniotique, la présence ou

l'absence de la poche stomacale, la recherche de contractures et la recherche d'hydrops. Le plus souvent, ces signes ne sont pas présents avant la fin du deuxième trimestre.

5.5.7.2. Le terme du diagnostic

Witters, en 2002, a repris 30 cas de syndrome d'akinésie fœtale à caryotypes normaux. Le diagnostic a été affirmé dès le premier trimestre chez 10 % des fœtus (atteintes sévères avec hydranencéphalie) et 20 % ont été diagnostiqués au deuxième trimestre et le reste au troisième trimestre.

5.5.7.3. Les signes échographiques

Introduction

La présentation échographique est très variable. La présence et la gravité de chacun de ces éléments dépendent de la précocité d'installation de l'immobilité au cours de la vie embryonnaire et fœtale d'où la description de tableaux anatomo-cliniques divers qui ne constituent pas des entités différentes mais seulement des degrés différents dans un spectre de gravité d'un même processus pathologique.

Absence de mouvements fœtaux

L'examen échographique¹²³, parfois orienté par la clinique (mouvements actifs fœtaux peu ou non perçus, anomalie de la hauteur utérine, présentation en siège), peut révéler une diminution des mouvements fœtaux associée à celle des mouvements thoraciques et à des anomalies de la déglutition. La constatation d'une inactivité fœtale doit faire éliminer :

- Une phase de repos physiologique au cours d'une phase de sommeil calme ; ce dépistage nécessite un temps d'examen prolongé.
- Une souffrance fœtale grave.
- Une prise médicamenteuse de la mère.

L'absence d'activité motrice fœtale confirmée par plusieurs examens échographiques impose la recherche, dès le deuxième trimestre de la grossesse, d'un retard de

croissance intra-utérin, d'une hypoplasie pulmonaire, d'un cordon ombilical court, d'anomalies faciales et de ptérygiums¹²⁴.

L'examen échographique permet parfois d'orienter l'enquête étiologique en fonction de la quantité de liquide amniotique (oligo-amnios ou hydramnios).

Atteinte articulaire : Arthrogrypose

Leur diagnostic repose sur le caractère fixé et permanent de positions anormales avec mobilisation en bloc de deux segments de membres contigus adoptant une angulation anormale l'un par rapport à l'autre.

❖ Pied bot

Trois signes orientent vers un pied bot malformatif :

- le talon est déshabité, l'aspect échogène du calcanéum est remplacé par une cupule graisseuse ;
- la position de la plante qui regarde en dedans et en arrière ;
- la malrotation du pied reste fixée lors de mouvements du membre inférieur, s'il y en a dans ce cadre d'immobilité.

❖ Main bote

- Les mains sont en coup de vent cubital
- Les 1er et 2ème doigts de la main chevauchent les doigts 3, 4 et 5.



Perte de masse osseuse

Une gracilité du squelette par diminution de la masse osseuse (ostéoporose d'immobilisation).

Retard de croissance.

Un retard de croissance est inconstant.

5.5.7.4. Apport de la 3^e dimension

Ruano et Dumez en 2003 ont étudié l'apport de l'échographie 3D pour le diagnostic de l'arthrogrypose¹²⁷.

Ils obtenaient des images parlantes des fixations posturales.

Ils concluent en affirmant que, bien que le diagnostic est facilement affirmé par l'échographie conventionnelle, la 3D permet une confirmation et la présentation d'une image plus lisible aux parents et aux chirurgiens.

5.5.8. Conclusion

La myasthénie de la femme enceinte est une situation rare qui ne se complique que rarement d'atteinte fœtale ; cependant elle peut être la cause d'une atteinte gravissime du fœtus.

Le diagnostic d'une arthrogrypose chez un fœtus et un nouveau-né ne soulève en soi pas de grandes difficultés, bien que des formes mineures de rétractions musculotendineuses puissent échapper au dépistage pendant la grossesse. L'identification de la cause s'avère en revanche beaucoup plus ardue, surtout pendant la grossesse.

Dans tous les cas reportés dans la littérature, la myasthénie maternelle était connue avant la grossesse pourtant dans quelques cas c'est l'atteinte fœtale qui a permis d'orienter vers la myasthénie. Nous suggérons donc qu'un test immunologique de recherche d'anticorps antirécepteurs à acétylcholine doit être réalisé chez la mère enceinte d'un fœtus souffrant d'une arthrogrypose multiple. Ce test diagnostique de la myasthénie est disponible en routine et permettra parfois de rétablir un diagnostic maternel non connu.

La présence de cet argument immunologique est primordiale dans le conseil et la prise en charge de ces mères d'autant plus que le traitement, au moins dans



Figure IV : Pied bot

Malformation vertébrale

Des malformations de la colonne vertébrale sont très fréquentes.

Excès de liquide

Les signes peuvent commencer avec un excès de liquide dû à une difficulté de déglutition, une diminution des mouvements fœtaux. Diminution de la déglutition confortée par la non visualisation de l'estomac.

Retard de croissance et amyotrophie

Parfois masqué par une infiltration adipeuse des téguments.

Cordon court

Par défaut de tension.

Malformation de la face

L'incidence fréquente de la **micrognathie** peut nous amener à une intéressante conclusion : les mandibules proviennent de la fusion des deux proéminences

mandibulaires qui vont former le menton. La première anomalie de la micrognathie est l'hypoplasie mandibulaire. On peut en déduire que la croissance normale de la mandibule dépend des mouvements de la mâchoire qui manquent dans l'arthrogrypose¹²⁵.

Une dysmorphie faciale avec parfois **fente palatine** est en rapport avec l'absence de mouvement de déglutition indispensables au modelage normal de la face.



Figure V : Micrognathie

Infiltration des téguments

L'hypothèse physiopathologique est que l'immobilité provoque un œdème sous cutané, avec atonie diaphragmatique, conduisant à altération des pressions intrathoraciques et à une perturbation de la circulation lymphatique¹¹⁸

Anomalies pulmonaires

Une hypoplasie pulmonaire due à l'absence des mouvements respiratoires.
Epanchement pleural.

Ptérygiums

Des ptérygiums des membres qui sont des replis cutanés en forme de palmure, siégeant sur les faces de flexion des articulations, dus à une absence de tension de la peau résultant de l'immobilité de ces articulations.

La présence de ptérygiums des membres témoigne d'une disparition très précoce des mouvements fœtaux, probablement avant 12-14 semaines. Lorsque l'immobilisme fœtal débute après 20 semaines, la raideur et la déformation des articulations ne s'accompagnent pas de palmures¹²⁶.

quelques cas, semble être partiellement efficace pour prévenir une affection grave de l'enfant.

En cas de myasthénie connue avant la grossesse, cas le plus fréquent, on doit suspecter la séquence classique : développement normal des mouvements au début de la grossesse puis chronologiquement, diminution des mouvements et apparition de contractures articulaires. Le dépistage ciblé de la séquence d'akinésie fœtale pourra être mis en place à partir de 16 à 18 semaines.

Dans un avenir plus ou moins proche, il sera peut-être possible de bloquer le transfert des IgG à travers la barrière placentaire.

Dans notre étude, aucun syndrome d'akinésie fœtale n'a été diagnostiqué et le suivi échographique a permis de réaliser en moyenne 3.7 échographies. Le protocole de surveillance était préconisé par les recommandations françaises : des échographies à 12, 22 et 32 semaines d'aménorrhée auxquelles s'ajoute souvent une échographie de début de datation de grossesse. Une patiente a bénéficié d'une échographie de contrôle pour un fémur au 10e percentile. Le contrôle a permis de montrer une croissance harmonieuse par la suite.

5.6. Impact de la myasthénie sur le nouveau né

5.6.1. Myasthénie néonatale : Incidences

L'incidence retrouvée dans la littérature varie de 10% des enfants d'après Namba²⁰ en 1970 à 19%, d'après Hoff sur 135 naissances en 2003⁹³.

Dans notre étude, un nouveau né sur 9 a souffert de myasthénie néonatale soit 11%, cette myasthénie a été compliquée d'un arrêt cardiaque secondaire au test à la pyridostigmine, ce qui a nécessité finalement une hospitalisation de 90 jours.

5.6.2. Mortalité néonatale

Hoff en 2004 a étudié rétrospectivement toutes les naissances de mère myasthénique et les a comparées avec les naissances de mère indemne de la même période. Il montre une élévation de la mortalité périnatale qui est multiplié par 3 (6,7%) par rapport au groupe témoin de mère indemne (1,7%)⁶².

Plauché montre aussi une élévation de la mortalité périnatale atteignant le même taux de mortalité de 6.7%⁴⁷.

Ce taux est plus élevé que dans la population générale en partie à cause des anomalies fœtales associées plus nombreuses dont l'arthrogrypose multiple est la plus fréquente.

Dans notre série, nous ne déplorons aucun décès néonatal.

5.6.3. Myasthénie néonatale transitoire : clinique

Le tableau clinique de la myasthénie néonatale prend place dans les 4 premiers jours de vie : dans 2/3 des cas dans les heures suivant la naissance et dans 8 % des cas après les premiers jours de vie⁶².

Tous les nouveau-nés de mères myasthéniques doivent être attentivement surveillés et l'on doit tenter de dépister les signes de faiblesse musculaire et les difficultés respiratoires. La sévérité des symptômes est très variable selon les enfants : ils peuvent inclure des difficultés de succion, une hypotonie généralisée, des difficultés d'alimentation, une absence de réflexe de Moreau, un cri faible, un ptosis, jusqu'à une détresse respiratoire¹²⁸ mais les symptômes peuvent occasionnellement persister jusqu'à 4 mois.

Le diagnostic peut être confirmé par un test thérapeutique à la prostigmine administrée en sous cutané. En raison de la dégradation progressive des IgG maternelles, l'effet sur l'enfant est limité à environ 3 semaines.

80% des nouveaux-nés de mère myasthénique ont des anticorps circulants alors qu'ils sont indemnes de signes neurologiques⁵⁷.

Comme pour le fœtus, le nouveau-né apparaît protégé :

- Par le traitement anticholinestérasique maternel (la myasthénie néonatale n'apparaît alors qu'après l'élimination des anticholinestérasiques).
- Par l'alphafoetoprotéine dont le taux va rapidement diminuer après la naissance). Il a été démontré que l'AFP empêche la liaison de l'anticorps antirécepteur de l'acétylcholine avec son ligand¹²⁹.
- Par le renouvellement plus rapide des anticorps antirécepteurs à acétylcholine.

5.6.4. Facteurs pronostics

5.6.4.1. Sévérité clinique maternelle

Il apparaît remarquable que la myasthénie néonatale ne soit pas associée à la gravité de la myasthénie maternelle.

Hoff a montré que l'enfant peut être atteint même en cas de rémission clinique totale de la mère^{99 118}.

5.6.4.2. Taux d'anticorps maternels

Il n'a jamais été mis en évidence de corrélation entre le taux d'anticorps maternels et l'atteinte foétale^{46, 66 56, 130}.

Les patientes porteuses d'une myasthénie séronégative, c'est à dire avec des anticorps non détectables par les moyens usuels, représentent environ 20 % des patientes myasthéniques¹²⁰ et sont aussi à risque de myasthénie néonatale^{131, 132}

La raison pour laquelle certains enfants développent une myasthénie néonatale et d'autres pas s'est éclaircie ces dernières années. L'affinité des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine maternels pour les isoformes foetaux des récepteurs de l'acétylcholine semble jouer un grand rôle¹²⁰.

Une corrélation a pu être mise en évidence entre l'incidence de la myasthénie néonatale et le rapport des anticorps dirigés contre le foetus sur les anticorps dirigés contre les récepteurs à acétylcholine maternels¹²⁰.

5.6.4.3. Délai myasthénie grossesse

L'étude de Djelmis sur 65 cas trouve que l'ancienneté de la maladie est inversement corrélée à la survenue de la myasthénie néonatale ($p < 0,05$)⁴⁴.

5.6.4.4. Thymectomie et foetus

Deux études de Hoff et Djelmis ont montré que la myasthénie néonatale est moins fréquente chez les enfants de mères thymectomisées ($p=0,03$)^{62 44}. Cela peut s'expliquer sans doute par la diminution des deux isoformes d'autoanticorps foetaux et maternels.

Le souhait de grossesse peut sans doute être un argument en faveur de la thymectomie d'autant plus si la patiente a déjà donné naissance à un enfant ayant souffert de myasthénie néonatale.

5.6.5. Prise en charge

Une aide ventilatoire peut être nécessaire jusqu'à ce que la faiblesse musculaire soit résolue. La plasmaphérèse peut être envisagée dans des cas très sévères.

En cas de test positif, l'enfant doit être traité par des anticholinestérasiques.

Le traitement approprié de la myasthénie néonatale donne des résultats satisfaisants.

Un traitement par néostigmine suffit le plus souvent, associé à une prise en charge en réanimation en cas de forme sévère.

La prise en charge principale est avant tout la surveillance qui doit se faire en hospitalisation néonatale ou en unité kangourou pendant les premiers jours afin de détecter précocement les premiers signes cliniques et d'envisager un traitement.

5.7. Myasthénie et anesthésie

5.7.1. Consultation anesthésie

La consultation d'anesthésie réalisée autour de la 33e SA a permis de faire le point sur la pathologie, de définir une stratégie de prise en charge adaptée, et d'élargir la coopération interdisciplinaire établie antérieurement entre obstétricien et neurologue.

Le bilan est avant tout clinique : évaluation de la force musculaire globale, recherche de troubles respiratoires et de la déglutition. Ainsi une évaluation de la sévérité de la maladie sera faite permettant un examen comparatif à chaque consultation. Le bilan paraclinique comprend l'évaluation de la fonction respiratoire (EFR), le taux d'anticorps anti-RAch (suivi évolutif fait par le neurologue) et la recherche de pathologies associées : myocardite et hyperthyroïdie.

Il est nécessaire d'informer la gestante sur l'intérêt médical de l'anesthésie péridurale, insister sur les bénéfices risques, l'informer sur les possibilités de surveillance ou de prise en charge en réanimation en post-partum.

5.7.2. Indication de l'analgésie

L'analgésie péri-médullaire est une indication médicale dans la myasthénie car elle permet de diminuer le risque de crise myasthénique pendant le travail. En effet, trois (stress, douleur, fatigue) des quatre facteurs de décompensation (l'infection étant le quatrième) y sont réunis. L'analgésie péridurale a un rôle fondamental dans la prise

en charge d'une parturiente myasthénique. Elle diminue la fatigabilité, régularise la ventilation maternelle et facilite l'utilisation d'extraction instrumentale à l'expulsion si nécessaire. De plus, elle évite la prise d'antalgiques systémiques potentiellement dépresseurs respiratoires et peu efficaces. Enfin, elle permet une analgésie efficace pendant le travail, l'expulsion, la délivrance et permet l'utilisation du cathéter pour une anesthésie éventuelle dans le cadre d'une césarienne.

5.7.3. Anesthésie péridurale

Les anticholinestérasiques conduisent à une augmentation de la demie-vie des anesthésiques locaux de la série des esters mais les anesthésiques utilisés sont de la famille des amides qui ne posent pas de problèmes⁴⁴. Une grande rigueur doit être portée quant à la titration de l'analgésie péridurale pour un contrôle optimal du niveau supérieur anesthésique. En effet, une extension anesthésique au-delà du métamère T4 compromettrait l'intégrité de la fonction respiratoire.

Ainsi la surveillance doit porter sur la parole, la déglutition, et éventuellement être complétée par le débit de pointe et la saturation artérielle. Dans notre série, le débit de pointe n'a jamais été surveillé, et la saturométrie n'était pas posée de façon systématique. L'attention doit redoubler s'il existe une atteinte connue respiratoire ou des voies aériennes.

Le bloc moteur peut être néfaste pour la dynamique de l'accouchement. La surveillance du bloc moteur doit être régulière et attentive de façon à adapter l'analgésie. Le bloc moteur sera surveillé par le score de Bromage et le « Straight leg Test ». Les dilutions assez faibles retrouvées le plus souvent permettent de limiter au maximum ce bloc moteur. Peu de données sont disponibles sur le sujet dans le cadre de la myasthénie¹³³.

5.7.4. Rachianesthésie péridurale combinée

Une alternative qui n'a pas été utilisée chez nos patientes est la rachianalgésie-péridurale combinée déjà rapportée à propos d'un cas¹³³.

- Pour les patientes ayant une cinétique de travail rapide, cette méthode permet l'installation presque instantanée d'une analgésie efficace en utilisant une dose minimale d'anesthésique local intrathécale afin de limiter le bloc moteur. Le cathéter de péridurale reste en place si le travail se prolonge.

- La deuxième indication peut être la césarienne programmée. En effet la rachianesthésie avec des doses faibles permet de limiter la hauteur du bloc moteur et on complète ensuite par la péridurale jusqu'au niveau souhaité par petites doses.

5.7.5. Produits utilisés

La ropivacaïne, qui possède des effets moteurs moindres que ceux induits par la bupivacaïne¹³⁴, n'a pas été utilisée dans notre série. Dans tous les cas, les anesthésiques locaux doivent être associés à des morphiniques liposolubles qui potentialisent leurs effets pour permettre l'utilisation à faible concentration et ainsi diminuer le bloc moteur.

L'emploi de clonidine est à proscrire car les agents alpha-2 agonistes potentialisent le bloc moteur induit par les anesthésiques locaux.

5.7.6. Anesthésie générale

En cas de myasthénie avec décompensation respiratoire, une césarienne avec anesthésie générale et intubation a été préconisée par certains. Celle-ci impose des précautions notamment en ce qui concerne l'utilisation et l'antagonisation des curares^{135, 136}. La succinylcholine est classiquement contre-indiquée ; l'utilisation des pachycurares justifie une adaptation de la posologie et un monitoring strict de la curarisation. Le plus adapté sera sans doute l'atracurium à des doses diluées.

5.7.7. Le post partum

La surveillance pendant le post-partum doit être maintenue de manière étroite. En effet, au cours des trois premières semaines du post-partum, le risque de décompensation peut atteindre 30 %^{47, 137}. Certains préconisent une surveillance rapprochée pendant 24 heures en réanimation.

Une surveillance en soins polyvalents continus offre une meilleure surveillance (personnels soignant plus nombreux et possibilité de monitoring cardiaque, saturométrie).

Cette hospitalisation a été réalisée pour 4 de nos patientes.

Les patientes césarisées ont été beaucoup plus longtemps surveillées (29.3 heures) que les patientes ayant accouché voies basses (2.7 heures avec 1 patiente sur 6 surveillée en soins continus).

Il est vrai qu'aucune décompensation grave n'a été notée. Cependant en raison du caractère non prédictible des aggravations, plus nombreuses en post partum, il apparaît logique de proposer une surveillance en unité de réanimation ou soins continus pendant 24 heures.

RECOMMANDATIONS DE SUIVI ET DE PRISE EN CHARGE

6. Recommandation pour la surveillance de la grossesse

L'impossibilité de prévoir l'évolution des grossesses des patientes atteintes de myasthénie nous oblige à adapter la surveillance. La prise en charge de ces patientes se doit d'être rigoureuse. Elle doit être multidisciplinaire et nécessite une entente entre les différents médecins. De même, une étroite collaboration entre la patiente et ses praticiens est nécessaire.

6.1. Consultation pré-conceptionnelle

La consultation pré-conceptionnelle permet de planifier une grossesse dans les meilleures conditions. Elle est fondamentale pour :

- Informer la patiente sur les risques fœtaux, sur les risques de poussées myasthéniques.
- Informer la patientes des risques de récurrence en cas d'antécédents de syndrome d'akinésie fœtale.
- Souligner l'importance de la prévention des infections. Un prélèvement vaginal et un examen cytbactériologique des urines pourront être réalisés avant la grossesse.
- Prendre contact avec le neurologue le médecin interniste, qui pourra :
 - Donner l'historique de la myasthénie et les antécédents de poussées et leurs traitements.
 - Evaluer de l'atteinte neurologique, score de Goulon ou MGFA.
 - Adapter le traitement
 - Discuter une thymectomie préalable en cas de myasthénie instable ou d'apparition récente.
 - Mettre à disposition dans le dossier une liste des médicaments contre-indiqués.
 - Poursuivre l'éducation de la patiente sur la myasthénie et ses symptômes d'alarmes.

La littérature s'accorde sur l'intérêt d'une telle consultation mais il n'y a pas de donnée chiffrée sur le nombre de patientes en bénéficiant. L'information sur la nécessité d'une telle consultation devrait être délivrée aux patientes avant le projet de grossesse, c'est à dire au cours de la surveillance de la myasthénie.

6.2. La grossesse

- Prise en charge coordonnée entre neurologue et obstétricien dès le début de la grossesse avec planification de la surveillance.
- Consultation mensuelle obstétricale minimale à adapter aux complications obstétricales.
- Une consultation neurologique au début de grossesse paraît indispensable pour la patiente. Le suivi ultérieur est à adapter à l'état clinique et aux éventuelles poussées.
- Surveillance mensuelle systématique de la bactériurie asymptomatique par bandelette urinaire ou examen cytot bactériologique des urines.
- Vérification mensuelle habituelle de la présence des mouvements fœtaux à partir de 20 semaines d'aménorrhée.
- Adaptation mensuelle des anticholinestérasiques à la clinique maternelle.
- Consultation anesthésique précoce.
- Cours de préparation à l'accouchement.

6.3. Surveillance échographique

- Surveillance échographique classique en insistant sur la présence de mouvements fœtaux. L'échographie du troisième trimestre est indispensable même dans les pays qui ne la pratiquent pas afin d'éliminer la séquence d'akinésie fœtale et une échographie supplémentaire devra être proposée en cas de diminution des mouvements actifs.
- En cas d'antécédents d'akinésie fœtale le risque de récurrence fait indiquer une échographie autour de 18 semaines d'aménorrhées pour évaluer les mouvements fœtaux.

6.4. Le travail

- Si le suivi de la grossesse peut tout à fait se faire dans une maternité périphérique, nous recommandons un accouchement dans un centre de niveau 3 en raison du risque de crise myasthénique maternelle nécessitant la proximité avec une réanimation adulte et du risque de myasthénie néonatale nécessitant une structure adaptée.
- Le rapprochement vers le centre de niveau 3 pourra se programmer en fin de grossesse ou avant en cas de risque d'accouchement prématuré.
- La myasthénie ne doit pas entrer en compte dans la décision du déclenchement ou de césarienne qui ne doivent se faire que sur indication obstétricale pure.
- L'analgésie de référence reste l'analgésie péridurale en respectant les contre-indications médicamenteuses.
- La surveillance du travail doit se faire sur la clinique, les intervenants sages-femmes, internes, obstétriciens anesthésistes doivent être à même comme la patiente de détecter les premiers signes de crise myasthénique ou de surdosages des anticholinestérasiques.
- La surveillance clinique doit pouvoir être complétée par une saturométrie en oxygène du sang maternel.
- Une injection de néostigmine en intramusculaire ou intraveineux doit être réalisée toutes les 3 à 4 heures.

6.5. Post-partum

- Une surveillance en soins continus au minimum 24 heures.
- Surveillance de la température maternelle et des infections favorisant les poussées. Traitement actif et précoce des infections.
- L'allaitement est autorisé pour les nouveaux-nés asymptomatiques chez les patientes traitées par anticholinestérasiques et/ou corticoïdes.
- L'allaitement est contre-indiqué pour les nouveau-nés symptomatiques ou si l'on doit reprendre le traitement immunosuppresseur chez la mère.
- Le suivi obstétrical et neurologique rapproché doit se poursuivre en post-partum.

6.6. Nouveau-né

- Une hospitalisation de courte durée pour surveillance doit est la règle dans les 48 premières heures (au moins surveillé dans une structure de type unité kangourou).

CONCLUSION

7. Conclusion

La grossesse est une période primordiale dans la vie des femmes atteintes de myasthénie. La bonne nouvelle de l'annonce de la grossesse sera obligatoirement accompagnée des inquiétudes de la mère sur le pronostic foetal, sur les incidences de la grossesse sur sa maladie.

L'obstétricien est rarement confronté en raison de la faible prévalence à la surveillance d'une grossesse chez une patiente myasthénique mais il est intéressant d'en connaître les particularités.

Les méthodes actuelles de surveillance, de thérapeutique et de réanimation obstétricale et néonatale ont contribué à une amélioration nette des résultats maternels et néonataux.

La myasthénie touche les patientes jeunes et la grossesse intervient à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie. Actuellement il n'y a pas de facteur pronostic de l'aggravation de la maladie pendant la grossesse ni la survenue d'une myasthénie néonatale chez l'enfant. Cela rend la standardisation de la surveillance et du traitement difficile.

Des recommandations de surveillance et de prise en charge communes permettent une standardisation des pratiques, de désigner des référents auxquels chaque médecin n'ayant pas l'habitude de la myasthénie pourrait s'adresser.

Cela permet également aux différents spécialistes de réaliser les bons examens sans les répéter inutilement, et de prendre en charge ou de prévenir rapidement une éventuelle complication obstétricale ou neurologique et ainsi permettre le plus souvent la naissance d'un enfant viable sans grever le pronostic maternel.

8. Bibliographie

1. Oosterhuis HJ. Thymectomy in myasthenia gravis. A review. *Ital J Neurol Sci* 1983;4(4):399-407.
2. Goulon-Goeau C GP. Myasthénie et syndromes myasthéniques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2002;Neurologie:17-172-B-10,.
3. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001;357(9274):2122-8.
4. Engel AG, Santa T. Histometric analysis of the ultrastructure of the neuromuscular junction in myasthenia gravis and in the myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1971;183:46-63.
5. Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 1973;182(109):293-5.
6. Lindstrom J. An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1977;7(1):36-43.
7. Berrih-Aknin S, Morel E, Raimond F, et al. The role of the thymus in myasthenia gravis: immunohistological and immunological studies in 115 cases. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:50-70.
8. Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, et al. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 1988;38(4):514-7.
9. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330(25):1797-810.
10. Truffault F, Cohen-Kaminsky S, Khalil I, Levasseur P, Berrih-Aknin S. Altered intrathymic T-cell repertoire in human myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41(6):731-41.
11. Goulon M, Gajdos P, Goulon-Goeau C. [Myasthenia, a model of a disease caused by auto-antibodies]. *Ann Med Interne (Paris)* 1987;138(6):444-61.
12. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:472-99.
13. Nations SP, Wolfe GI, Amato AA, Jackson CE, Bryan WW, Barohn RJ. Distal myasthenia gravis. *Neurology* 1999;52(3):632-4.
14. Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:670-7.
15. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55(1):16-23.
16. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, et al. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis. *J Neurol* 2000;247(4):286-90.
17. Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet* 1986;1(8473):116-9.
18. Blaes F, Beeson D, Plested P, Lang B, Vincent A. IgG from "seronegative" myasthenia gravis patients binds to a muscle cell line, TE671, but not to human acetylcholine receptor. *Ann Neurol* 2000;47(4):504-10.
19. Morel E, Eymard B, Vernet-der Garabedian B, Pannier C, Dulac O, Bach JF. Neonatal myasthenia gravis: a new clinical and immunologic appraisal on 30 cases. *Neurology* 1988;38(1):138-42.

20. Namba T, Brown SB, Grob D. Neonatal myasthenia gravis: report of two cases and review of the literature. *Pediatrics* 1970;45(3):488-504.
21. Durand MC, Goulon-Goeau C, Gajdos P. [Importance of neuromuscular "jitter" under stimulation in the diagnosis of myasthenia gravis]. *Neurophysiol Clin* 1997;27(6):471-82.
22. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992;15(6):720-4.
23. Sanders DB. The electrodiagnosis of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:539-56.
24. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48(12):1246-52.
25. Nilsson E, Meretoja OA. Vecuronium dose-response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1990;73(1):28-32.
26. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997;48(5):1253-60.
27. Olanow CW, Wechsler AS, Sirotkin-Roses M, Stajich J, Roses AD. Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:595-606.
28. Rowland LP. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43(7):644-59.
29. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55(1):7-15.
30. Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:568-83.
31. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984;15(3):291-8.
32. Sghirlanzoni A, Peluchetti D, Mantegazza R, Fiacchino F, Cornelio F. Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids. *Neurology* 1984;34(2):170-4.
33. Perez MC, Buot WL, Mercado-Danguilan C, Bagabaldo ZG, Renales LD. Stable remissions in myasthenia gravis. *Neurology* 1981;31(1):32-7.
34. Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987;316(12):719-24.
35. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56(1):94-6.
36. Gajdos P. [Myasthenia]. *Soins* 1993(578):35-7.
37. Cornelio F, Peluchetti D, Mantegazza R, Sghirlanzoni A, Collarile C. The course of myasthenia gravis in patients treated with corticosteroids, azathioprine, and plasmapheresis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:517-25.
38. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:539-51.
39. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology* 1998;50(6):1778-83.

40. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, Denys EH, Shev EE, Spitler LE. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1977;297(21):1134-40.
41. Seybold ME. Plasmapheresis in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:584-7.
42. Bergamini L, Cocito D, Durelli L, Quattrocchio G. Opinions about plasma exchange and associated treatments in the therapy of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1983;6(6):457-8.
43. Olarte MR, Schoenfeldt RS, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Effect of plasmapheresis in myasthenia gravis 1978-1980. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:725-8.
44. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104(1):21-5.
45. Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, et al. Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:413-23.
46. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999;52(3):447-52.
47. Plauche WC. Myasthenia gravis in mothers and their newborns. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34(1):82-99.
48. Massey JM, Sanders DB. Single fiber electromyography in myasthenia gravis during pregnancy. *Muscle Nerve* 1993;16(5):458-60.
49. Hughes BW, Moro De Casillas ML, Kaminski HJ. Pathophysiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004;24(1):21-30.
50. Gilmore W, Weiner LP, Correale J. Effect of estradiol on cytokine secretion by proteolipid protein-specific T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol* 1997;158(1):446-51.
51. Naccasha N, Gervasi MT, Chaiworapongsa T, et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in normal pregnancy and maternal infection. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(5):1118-23.
52. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med* 1998;339(5):285-91.
53. Branch DW. Pregnancy in patients with rheumatic diseases: obstetric management and monitoring. *Lupus* 2004;13(9):696-8.
54. Vukusic S, Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMS. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(3):266-70.
55. Mok CC, Wong RW. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 2001;77(905):157-65.
56. Donaldson JO, Penn AS, Lisak RP, Abramsky O, Brenner T, Schotland DL. Antiacetylcholine receptor antibody in neonatal myasthenia gravis. *Am J Dis Child* 1981;135(3):222-6.
57. Eymard B, Morel E, Harpey JP, Teyssier G, Rondot P, Bach JF. [Assay of anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenic syndromes of newborn infants]. *Presse Med* 1986;15(22):1019-22.
58. Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol* 1990;237(6):339-44.
59. Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997;244(2):112-8.
60. Plauche WC. Myasthenia gravis. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26(3):592-604.
61. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical

- Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg* 2000;70(1):327-34.
62. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care. *Eur J Neurol* 2007;14(1):38-43.
 63. Jaretzki A, Steinglass KM, Sonett JR. Thymectomy in the management of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004;24(1):49-62.
 64. Roth TC, Raths J, Carboni G, Rosler K, Schmid RA. Effect of pregnancy and birth on the course of myasthenia gravis before or after transsternal radical thymectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(2):231-5.
 65. Lucot JP, Dufour P, Vinatier D, et al. [Myasthenia and pregnancy. Two case reports]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;25(2):179-85.
 66. Lefvert AK, Osterman PO. Newborn infants to myasthenic mothers: a clinical study and an investigation of acetylcholine receptor antibodies in 17 children. *Neurology* 1983;33(2):133-8.
 67. Levine BS, Parker RM. Reproductive and developmental toxicity studies of pyridostigmine bromide in rats. *Toxicology* 1991;69(3):291-300.
 68. Niesen CE, Shah NS. Pyridostigmine-induced microcephaly. *Neurology* 2000;54(9):1873-4.
 69. Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M. Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology* 1996;53(6):345-51.
 70. Martinez-Rueda JO, Arce-Salinas CA, Kraus A, Alcocer-Varela J, Alarcon-Segovia D. Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5(2):113-9.
 71. Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 1995;51(1):45-6.
 72. Gaudier FL, Santiago-Delpin E, Rivera J, Gonzales Z. Pregnancy after renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167(6):533-43.
 73. Schmidt PL, Sims ME, Strassner HT, Paul RH, Mueller E, McCart D. Effect of antepartum glucocorticoid administration upon neonatal respiratory distress syndrome and perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(2):178-86.
 74. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99(2):443-6.
 75. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160(5):610-9.
 76. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression: effects and outcomes. *Drug Saf* 1998;19(3):219-32.
 77. Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92(3):233-9.
 78. DeWitte DB, Buick MK, Cyran SE, Maisels MJ. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J Pediatr* 1984;105(4):625-8.
 79. Tendron A, Decramer S, Justrabo E, Gouyon JB, Semama DS, Gilbert T. Cyclosporin A administration during pregnancy induces a permanent nephron deficit in young rabbits. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(12):3188-96.

80. Radomski JS, Ahlswede BA, Jarrell BE, et al. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27(1):1089-90.
81. Bermas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995;38(12):1722-32.
82. Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation* 2001;71(7):994-7.
83. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 4:50-5.
84. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2002:121-30.
85. Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):971-3.
86. Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994;49(2):79-81.
87. Blatt J, Mulvihill JJ, Ziegler JL, Young RC, Poplack DG. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980;69(6):828-32.
88. Murray CL, Reichert JA, Anderson J, Twiggs LB. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. A case report. *Jama* 1984;252(18):2607-8.
89. Hurley TJ, Brunson AD, Archer RL, Lefler SF, Quirk JG, Jr. Landry Guillain-Barre Strohl syndrome in pregnancy: report of three cases treated with plasmapheresis. *Obstet Gynecol* 1991;78(3 Pt 2):482-5.
90. Samuels P, Pfeifer SM. Autoimmune diseases in pregnancy. The obstetrician's view. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15(2):307-22.
91. Ellison J, Thomson AJ, Walker ID, Greer IA. Thrombocytopenia and leucopenia precipitated by pregnancy in a woman with myasthenia gravis. *Bjog* 2000;107(8):1052-4.
92. Catanzarite VA, McHargue AM, Sandberg EC, Dyson DC. Respiratory arrest during therapy for premature labor in a patient with myasthenia gravis. *Obstet Gynecol* 1984;64(6):819-22.
93. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology* 2003;61(10):1362-6.
94. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj* 2000;320(7251):1708-12.
95. Benshushan A, Rojansky N, Weinstein D. Myasthenia gravis and preeclampsia. *Isr J Med Sci* 1994;30(3):229-33.
96. Duff GB. Preeclampsia and the patient with myasthenia gravis. *Obstet Gynecol* 1979;54(3):355-8.
97. Cohen BA, London RS, Goldstein PJ. Myasthenia gravis and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1976;48(1 Suppl):35S-7S.
98. Di Spiezio Sardo A, Taylor A, Pellicano M, et al. Myasthenia and HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116(1):108-11.
99. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Asymptomatic myasthenia gravis influences pregnancy and birth. *Eur J Neurol* 2004;11(8):559-62.

100. Chabert L, Benhamou D. [Myasthenia gravis, pregnancy and delivery: a series of ten cases]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23(5):459-64.
101. Giwa-Osagie OF, Newton JR, Larcher V. Obstetric performance of patients with myasthenia gravis. *Int J Gynaecol Obstet* 1981;19(4):267-70.
102. Camus M, Clouard C. [Myasthenia and pregnancy. Apropos of 8 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1989;18(7):905-11.
103. Brenner T, Shahin R, Steiner I, Abramsky O. Presence of anti-acetylcholine receptor antibodies in human milk: possible correlation with neonatal myasthenia gravis. *Autoimmunity* 1992;12(4):315-6.
104. Skoglund RR, Roberts CC, Huddleston J. The role of anti-acetylcholine receptor antibody in neonatal myasthenia gravis. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1978;43(2-4):66-9.
105. Burakoff R, Opper F. Pregnancy and nursing. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24(3):689-98.
106. Nyberg G, Haljamae U, Frisenette-Fich C, Wennergren M, Kjellmer I. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation* 1998;65(2):253-5.
107. Wiernik PH, Duncan JH. Cyclophosphamide in human milk. *Lancet* 1971;1(7705):912.
108. Amato D, Niblett JS. Neutropenia from cyclophosphamide in breast milk. *Med J Aust* 1977;1(11):383-4.
109. Drachman DB, Coulombre AJ. Experimental clubfoot and arthrogryposis multiplex congenita. *Lancet* 1962;2:523-6.
110. Pena SD, Shokeir MH. Syndrome of camptodactyly, multiple ankyloses, facial anomalies, and pulmonary hypoplasia: a lethal condition. *J Pediatr* 1974;85(3):373-5.
111. Moessinger AC. Fetal akinesia deformation sequence: an animal model. *Pediatrics* 1983;72(6):857-63.
112. Polizzi A, Huson SM, Vincent A. Teratogen update: maternal myasthenia gravis as a cause of congenital arthrogryposis. *Teratology* 2000;62(5):332-41.
113. Moutard-Codou ML, Delleur MM, Dulac O, Morel E, Voyer M, De Gamara E. [Severe neonatal myasthenia with arthrogryposis]. *Presse Med* 1987;16(13):615-8.
114. Jago RH. Arthrogryposis following treatment of maternal tetanus with muscle relaxants. *Arch Dis Child* 1970;45(240):277-9.
115. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Arthrogryposis multiplex congenita -- a rare fetal condition caused by maternal myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;183:26-7.
116. Barnes PR, Kanabar DJ, Brueton L, et al. Recurrent congenital arthrogryposis leading to a diagnosis of myasthenia gravis in an initially asymptomatic mother. *Neuromuscul Disord* 1995;5(1):59-65.
117. Vincent A, Newland C, Brueton L, et al. Arthrogryposis multiplex congenita with maternal autoantibodies specific for a fetal antigen. *Lancet* 1995;346(8966):24-5.
118. Brueton LA, Huson SM, Cox PM, et al. Asymptomatic maternal myasthenia as a cause of the Pena-Shokeir phenotype. *Am J Med Genet* 2000;92(1):1-6.
119. Tzartos SJ, Lindstrom JM. Monoclonal antibodies used to probe acetylcholine receptor structure: localization of the main immunogenic region and detection of similarities between subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77(2):755-9.
120. Vernet-der Garabedian B, Lacokova M, Eymard B, et al. Association of neonatal myasthenia gravis with antibodies against the fetal acetylcholine receptor. *J Clin Invest* 1994;94(2):555-9.

121. Brenner T, Abramsky O, Lisak RP. Influence of alpha-fetoprotein on the in vitro and in vivo immune response to acetylcholine receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:208-21.
122. Carr SR, Gilchrist JM, Abuelo DN, Clark D. Treatment of antenatal myasthenia gravis. *Obstet Gynecol* 1991;78(3 Pt 2):485-9.
123. Paluda SM, Comstock CH, Kirk JS, Lee W, Smith RS. The significance of ultrasonographically diagnosed fetal wrist position anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(6):1834-7; discussion 7-9.
124. Shenker L, Reed K, Anderson C, Hauck L, Spark R. Syndrome of camptodactyly, ankyloses, facial anomalies, and pulmonary hypoplasia (Pena-Shokeir syndrome): obstetric and ultrasound aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(3):303-7.
125. Madazli R, Tuysuz B, Aksoy F, Barbaros M, Uludag S, Ocak V. Prenatal diagnosis of arthrogryposis multiplex congenita with increased nuchal translucency but without any underlying fetal neurogenic or myogenic pathology. *Fetal Diagn Ther* 2002;17(1):29-33.
126. de Die-Smulders CE, Schrandt-Stumpel CT, Fryns JP. The lethal multiple pterygium syndrome: a nosological approach. *Genet Couns* 1990;1(1):13-23.
127. Ruano R, Dumez Y, Dommergues M. Three-dimensional ultrasonographic appearance of the fetal akinesia deformation sequence. *J Ultrasound Med* 2003;22(6):593-9.
128. Papazian O. Transient neonatal myasthenia gravis. *J Child Neurol* 1992;7(2):135-41.
129. Daskalakis GJ, Papageorgiou IS, Petrogiannis ND, Antsaklis AJ, Michalas SK. Myasthenia gravis and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;89(2):201-4.
130. Bartoccioni E, Evoli A, Casali C, Scoppetta C, Tonali P, Provenzano C. Neonatal myasthenia gravis: clinical and immunological study of seven mothers and their newborn infants. *J Neuroimmunol* 1986;12(2):155-61.
131. Heckmatt JZ, Placzek M, Thompson AH, Dubowitz V, Watson G. An unusual case of neonatal myasthenia. *J Child Neurol* 1987;2(1):63-6.
132. Melber D. Maternal-fetal transmission of myasthenia gravis with acetylcholine-receptor antibody. *N Engl J Med* 1988;318(15):996.
133. D'Angelo R, Gerancher JC. Combined spinal and epidural analgesia in a parturient with severe myasthenia gravis. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23(2):201-3.
134. Campbell DC, Zwack RM, Crone LA, Yip RW. Ambulatory labor epidural analgesia: bupivacaine versus ropivacaine. *Anesth Analg* 2000;90(6):1384-9.
135. Baraka A. Suxamethonium block in the myasthenic patient. Correlation with plasma cholinesterase. *Anaesthesia* 1992;47(3):217-9.
136. Rolbin WH, Levinson G, Shnider SM, Wright RG. Anesthetic considerations for myasthenia gravis and pregnancy. *Anesth Analg* 1978;57(4):441-7.
137. Belasco C, Carbillon L, Louaib D, Gaudelus J, Uzan M. [Neonatal myasthenia gravis]. *Arch Pediatr* 2000;7(3):263-6.

VU

NANCY, le 5 septembre 2007

Le Président de Thèse

Professeur Ph. JUDLIN

NANCY, le 6 septembre 2007

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 7 septembre 2007

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

La myasthénie est définie comme une maladie auto-immune de la jonction neuromusculaire caractérisée par la survenue de déficits moteurs provoqués et majorés par l'effort.

La grossesse et la myasthénie présentent des interactions mutuelles. La grossesse, l'accouchement et le post-partum sont des périodes à risques tant pour la mère que pour le fœtus.

Après un rappel sur la myasthénie, nous proposons une étude rétrospective descriptive de 9 grossesses survenant chez 7 patientes myasthéniques, au cours desquelles nous avons étudié l'impact de la myasthénie sur la gestante, sur le fœtus et le nouveau-né ; l'impact de la grossesse sur la myasthénie ; les caractéristiques de suivi et de prise en charge obstétricale, échographique, anesthésique et neurologique.

Notre étude a été réalisée sur de faibles effectifs et ne peut donc être que descriptive. Nous confrontons ses résultats aux données de la littérature et proposons des recommandations pour le suivi de ces grossesses.

Une surveillance pluridisciplinaire avec un dialogue entre chaque intervenant permet le bon déroulement de la grossesse d'une patiente myasthénique.

TITRE EN ANGLAIS

Myasthenia gravis and pregnancy, a series of 9 cases

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2007

MOTS-CLES : myasthénie, grossesse, akinésie fœtale, accouchement, anesthésie.

**Faculté de médecine de Nancy, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex**
