

**UNIVERSITE HASSAN II
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE CASABLANCA**

Année 2006

THESE N°16

**MYASTHENIE ET GROSSESSE :
Prise en charge Anesthésique**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.....2006

PAR

Mr. Youssef MAALOUM

Né le 13 Janvier 1978 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES : Myasthénie – Grossesse – Anesthésie – Prise en charge – Myasthénie néonatale

JURY

Mr. S. BOUHYA

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENT

Mr. S. SALMI

Maître de Conférence Agrégé d'Anesthésie Réanimation

RAPPORTEUR

Mr. M. ITRI

Professeur de Pédiatrie

JUGES

Mr. M. LAGHZAOU

Maître de conférence agrégé de Gynécologie Obstétrique

Mr. M. NOUN

Maître de Conférence Agrégé de Gynécologie Obstétrique

جامعة الحسن الثاني
كلية الطب و الصيدلة بالدار البيضاء

أطروحة رقم : 16

السنة : 2006

الوهن العضلي والحمل :
تكفل عند التخدير
أطروحة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

قدمت و نوقشت علانية يوم 2006

من طرف

السيد يوسف معلوم

المزاد يوم 13 يناير 1978 بالدار البيضاء

الكلمات الأساسية : وهن عضلي - حمل - تخدير - تكفل - وهن عضلي وليدي

تحت إشراف لجنة مكونة من الأساتذة

رئيس	{	الأستاذ : س. بوحيا اختصاصي في أمراض النساء و التوليد
مشرف	{	الأستاذ : س. سلمي اختصاصي في التخدير والإنعاش
حكام	{	الأستاذ : م. اتري اختصاصي في طب الأطفال
		الأستاذ : م. لغزاوي اختصاصي في أمراض النساء و التوليد
		الأستاذ : م. نون اختصاصي في أمراض النساء و التوليد

PLAN

	<u>Page</u>
INTRODUCTION.....	1
RAPPEL	4
I- EPIDEMIOLOGIE.....	5
II- PHYSIOPATHOLOGIE	6
A- PHYSIOLOGIE DE LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE.....	6
B- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MYASTHENIE.....	8
1. Ac anti-Rach	8
2. Rôle de la cellule T	11
3. Rôle du thymus	11
III- CLINIQUE	12
IV- PARACLINIQUE	16
A- TESTS PHARMACOLOGIQUES.....	16
1. Test au tensilon	16
2. Test à la prostigmine.....	17
3. Test au glaçon	17
B- ELECTROMYOGRAMME	18
1. Stimulations répétitives	18
2. Electromyographie de fibre unique	19
C- EXAMENS BIOLOGIQUES	19
1. Anticorps anti-Rach	19
2- Anticorps Anti-MusK.....	20
3- Anticorps anti-muscles striés	21
4- Autres examens biologiques.....	21
D- RECHERCHE D'UN THYMOME.....	22

V- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	22
VI- CLASSIFICATION	24
VII- EVOLUTION.....	25
A- CRISE MYASTHENIQUE	26
B- CRISE CHOLINERGIQUE	27
VIII- FORMES CLINIQUES	27
IX- TRAITEMENT.....	29
A- TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE.....	29
B- TRAITEMENT ETIOPATHOGENIQUE	31
1. Immunosuppresseurs	31
2. Immunoglobulines intraveineuses et la plasmaphérèse plasmaphérèse	34
3. Thymectomie	36
4. Traitement de la crise myathénique.....	36
MATERIELS ET METHODES	38
RESULTATS	41
A- AGE	42
B- ANTECEDENTS	42
C- CLASSIFICATION DE LA MALADIE.....	42
D- PARITE	43
E- TRAITEMENT DE LA MALADIE DURANT LA GROSSESSE.....	43
F- EVOLUTION DURANT LA GROSSESSE	43
G- SUIVI DURANT LA GROSSESSE	44
H- ACCOUCHEMENT	44
I- ANESTHESIE.....	45
J- NOUVEAU-NE	46

K- LE POST-PARTUM.....	46
DISCUSSION	48
I- MYASTHENIE ET GROSSESSE.....	49
A- INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LA MYASTHENIE.....	49
1. Déclenchement de la maladie	49
2. Rôle de la grossesse sur l'évolution de la maladie.....	50
B- INFLUENCE DE LA MYASTHENIE SUR LA GROSSESSE.....	54
1. Fécondité et autorisation de la grossesse.....	54
2. Avortement	54
3. Accouchement prématuré et mortalité périnatale.....	55
4. Pré-eclampsie.....	55
5. Rupture prématurée des membranes	58
6. Autres.....	58
C- TRAITEMENT DE LA MYASTHENIE AU COURS DE LA GROSSESSE	59
1. Mesures générales.....	59
2. Anticholinestérasiques	61
3. Corticoïdes	62
4. Immunosuppresseurs	62
5. Plasmaphérèses-immunoglobulines	62
6. Thymectomie	63
D- SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE.....	63
E- MODALITES DE L'ACCOUCHEMENT AU COURS DE LA MYASTHENIE	66
1. Marche du travail.....	64
2. Expulsion	65
II- MODALITES D'ANALGESIE LORS DE L'ACCOUCHEMENT	66
A- MEDICAMENTS D'ANESTHESIE	66
1. Anesthésiques locaux	66
2. Anesthésiques inhalés.....	67

3. Agents hypnotiques, benzodiazépines, morphiniques et neuroleptiques	68
4. Curares	70
B- PERIODE PRE-OPERATOIRE.....	73
1. Bilan.....	74
2. Médicaments proscrits en période péri-opératoire	75
3. Gestion du traitement médical.....	75
4. Choix de la méthode anesthésique et analgésique.....	76
C- PERIODE PER-OPERATOIRE.....	78
1. Installation et monitoring	78
2. Déroulement de l'anesthésie.....	78
D- PERIODE POST-OPERATOIRE	86
III- POST PARTUM.....	88
A- SURVEILLANCE	88
B- ALLAITEMENT	89
IV- EFFETS DE LA MYASTHENIE SUR LE FŒTUS ET LE NOUVEAU-NE.....	89
A- ATTEINTE FŒTALE.....	89
B- HYPOTROPHIE.....	91
C- ARTHROGRYPOSE.....	91
D- MYASTHENIE NEONATALE.....	93
1. Myasthénie transitoire	93
2. Syndromes myasthéniques congénitaux.....	97
CONCLUSION.....	98
RESUMES.....	101
BIBLIOGRAPHIE	

ABREVIATION

AC	: anticorps.
Ach	: acétylcholine.
Anti-MUSK	: anti-tyrosine kinase spécifique du muscle.
EMG	: électromyogramme.
EP	: échange plasmatique.
Ig	: immunoglobuline.
IVIg	: immunoglobulines en intraveineuses.
MG	: myasthénie gravis.
Rach	: récepteur d'acétylcholine.
SA	: semaine d'aménorrhée.

INTRODUCTION

La myasthénie, ou syndrome d'Erb-Goldfarn, est une maladie auto-immune qui altère la transmission neuromusculaire ; caractérisée par une fatigabilité musculaire augmentée à l'effort physique, survenant par poussées et touchant la musculature extrinsèque.

Il existe deux pics de prévalence de la maladie, entre 20 et 30 ans avec prédominance féminine (sex-ratio 2/3), après 40 ans où le sex-ratio s'égalise. L'association myasthénie et grossesse n'est donc pas exceptionnelle.

L'association d'une myasthénie et d'une grossesse représente une situation à haut risque materno-fœtal, nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire.

Il convient de connaître les particularités de ces grossesses pour en assurer une surveillance optimale, en toute sécurité pour la mère comme pour l'enfant. En effet, la myasthénie peut potentiellement être aggravée par la grossesse et vice-versa. Lors de l'accouchement l'analgésie peut poser des problèmes en raison de la contre indication de nombreux médicaments anesthésiques

Pour cela, nous avons réalisé une étude rétrospective incluant 5 patientes myasthéniques enceintes prises en charge au service de réanimation-maternité Lalla Meriem du CHU Ibn Rochd de Casablanca.

L'étude a porté sur le déroulement de ces grossesses et de l'accouchement, les particularités de l'anesthésie chez ces patientes, l'état néonatal, l'influence de la grossesse sur la maladie ainsi que l'influence de la maladie sur la grossesse.

A la lumière de ces 5 observations et à travers une revue de la littérature, nous allons tenter de préciser les attitudes préconisées pour une prise en charge optimale de cette pathologie au cours de la grossesse.

RAPPEL

I- EPIDEMIOLOGIE

Découverte en 1879 par ERB, la myasthénie reste une maladie rare.

Sa prévalence se situe entre 45 et 142 pour un million, son incidence est estimée de 2.5 à 20 cas/an/million [44].

Il existe deux pics de prévalence de la maladie, entre 20 et 30 ans avec prédominance féminine (sex-ratio 2/3), après 40 ans où le sex-ratio s'égalise [74].

La prévalence de la maladie a accru depuis 1950, elle a été au moins 4 fois plus élevée en 1990 qu'en 1950. Cette augmentation du nombre des patients myasthéniques peut être attribuée à plusieurs facteurs et qui comportent :

- L'amélioration de l'identification de la maladie.
- La disponibilité des tests diagnostiques dont la sensibilité et la spécificité sont plus importantes.
- Une espérance de vie plus longue des patients affectés grâce à un traitement plus efficace [73].

Les études de famille ont indiqué un risque de récurrence de 2 à 4% pour les parents des patients, significativement plus grands que la prédominance de la maladie dans la population générale [39].

Une prédisposition immunogénétique est vraisemblable comme en témoigne les différentes associations HLA avec l'âge de

début de la MG, l'association à d'autres maladies auto-immunes plus fréquentes dans les formes à début précoce avant 40 ans, les cas des jumeaux homozygotes [44].

L'étude des systèmes HLA retrouve aussi des variations selon les différentes populations, c'est le cas chez les femmes blanches chez qui le début de la maladie survient avant 35 ans, chinoises, noires américaines [59].

Certains antigènes HLA sont plus fréquents chez les myasthéniques. L'antigène HLA-B8 et aussi DR3 sont associés de façon significative aux cas féminins débutant avant 35 ans et comportant une hyperplasie thymique. Dans les cas masculins avec thymome l'antigène HLA-A3- B7 DR2 est souvent présent. De même l'antigène HLA-B12 serait prédominant chez les jeunes femmes de race japonaise porteuses d'une hyperplasie thymique. Ce typage HLA n'a pas de valeur pronostique particulière [39,64].

II- PHYSIOPATHOLOGIE

A- PHYSIOLOGIE DE LA TRANSMISSION

NEUROMUSCULAIRE [44,64,89].

La jonction neuromusculaire met en contact la terminaison d'une fibre nerveuse (partie pré synaptique) et un segment privilégié d'une fibre musculaire ; la plaque motrice.

A ce niveau, la membrane post synaptique ou sous-jonctionnelle présente un épaissement et de nombreux replis au sommet desquels se condensent les récepteurs d'acétylcholine.

L'acétylcholine est le médiateur chimique naturel des transmissions cholinergiques, notamment à la jonction neuromusculaire. Il est synthétisé dans la terminaison du nerf moteur et stocké dans des vésicules.

Lorsqu'un potentiel d'action (PA) est généré dans le motoneurone, il se propage le long de l'axone jusqu'à la terminaison nerveuse. A cet endroit il y aura un influx d'ions calciques qui déclenchera la libération du transmetteur par exocytose des vésicules synaptiques au voisinage des zones actives de la membrane pré-synaptique.

Une fois déversée dans la fente synaptique, l'Ach se lie rapidement à son récepteur situé au niveau de la membrane post synaptique.

La liaison entre l'Ach et son récepteur amène l'ouverture transitoire et sélective du canal aux cations et entraîne une dépolarisation de la membrane post synaptique qui se traduit par la contraction de la fibre musculaire.

Le potentiel d'action, qui permet la contraction, survient lorsque le potentiel de plaque atteint un certain seuil. Il apparaît alors un potentiel musculaire qui va se répandre dans toute la fibre

contractile. Simultanément, l'Ach fixée sur ses récepteurs post synaptiques, est rapidement détruite par la cholinestérase.

Pour assurer la création d'un potentiel d'action, seule une fraction des molécules de l'Ach libérée par la terminaison nerveuse se combine avec les sites récepteurs ; le reste représente la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire.

B- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MYASTHENIE

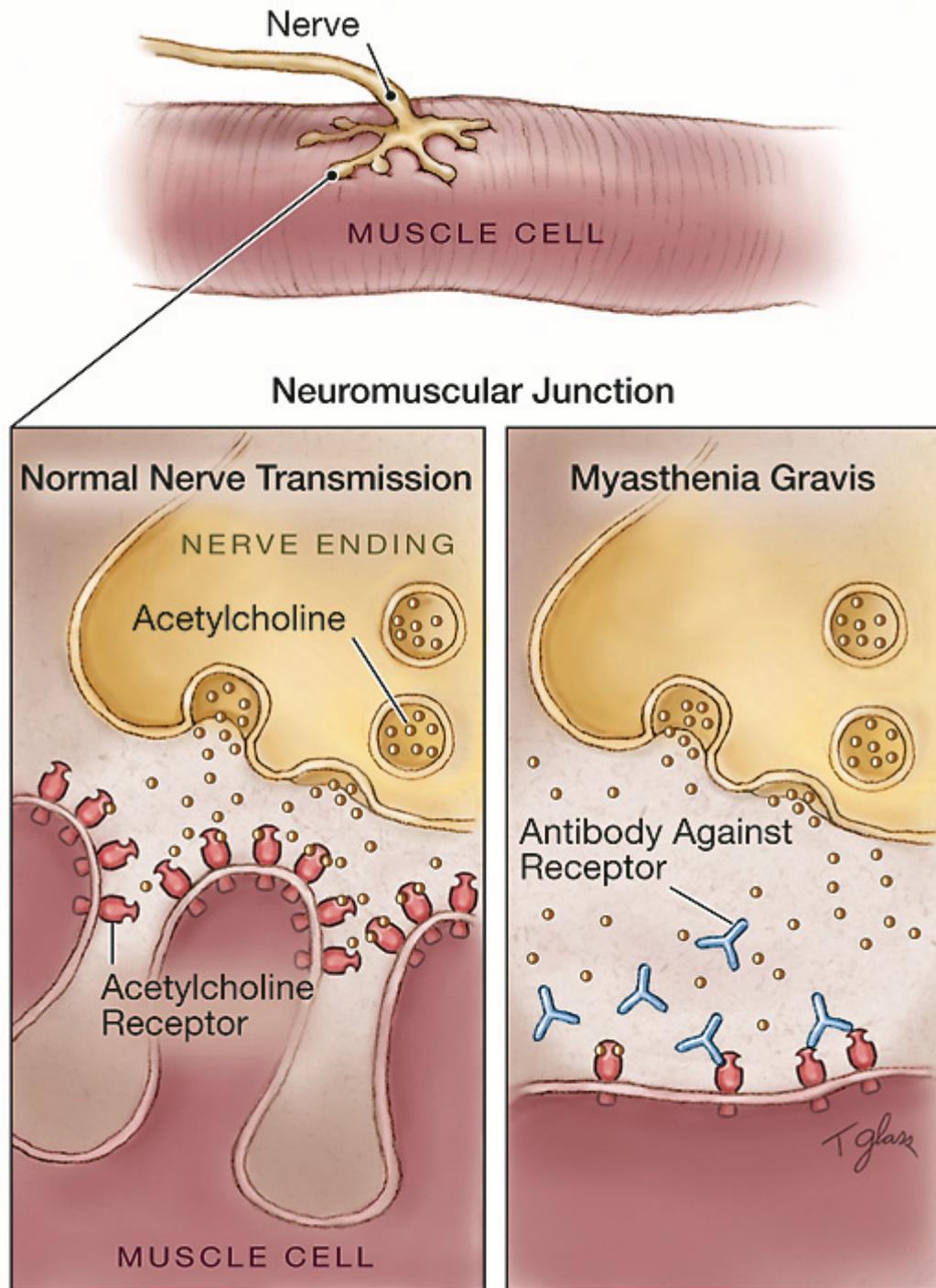
La myasthénie est considérée aujourd'hui comme une maladie auto-immune ; due à des anticorps, dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine situés sur la membrane post-synaptique de la jonction neuromusculaire [21,62].

1. Ac anti-RAch

Les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine, appelés (anticorps antiRAch), se fixent au niveau post synaptique en compétition avec l'acétylcholine.

Ils peuvent agir par trois mécanismes :

- Lyse de la membrane post synaptique dépendante du complément.
- L'accélération de la dégradation des récepteurs a l'Ach par endocytose.



Physiopathologie de la jonction neuromusculaire au cours de la myasthénie. [91]

- Le blocage des sites de liaison de l'acétylcholine [44].

Le résultat est un blocage de la transmission au niveau des synapses neuromusculaires [74].

L'étude ultra structurale de la jonction neuromusculaire a mis en évidence des anomalies morphologiques consistant en un élargissement de la fente synaptique, un effacement des replis de la membrane post synaptique et une réduction de la densité en RAch.

Les AC anti-RAch sont des anticorps polyclonaux de la classe des immunoglobulines G (IgG). Ils accélèrent les phénomènes de dégradation des récepteurs chez certains patients ; chez d'autres, ils exercent surtout un effet de blocage des récepteurs. L'hétérogénéité de ces anticorps rend compte de la variété des manifestations cliniques de la maladie [40].

Leur titre est le plus souvent faible dans les formes oculaires où ils ne sont retrouvés que dans 50% des cas, élevés dans les formes généralisées surtout quand il existe une hyperplasie thymique ou un thymome [26,44].

Chez 15% des MG authentifiées par d'autres critères, le dosage des anti-RAch est négatif. Cependant il est admis actuellement que ces formes dites séronégatives sont aussi médiées par des auto-anticorps mais qui ne sont pas détectés par les tests actuels. Ces anticorps introduits par inoculation aux souris provoquent une destruction des récepteurs à l'Ach et induisent une symptomatologie similaire à celle de la myasthénie [39,89].

Il est à noter que dans la MG, l'anomalie est de localisation post synaptique (par opposition à la localisation pré synaptique de l'anomalie au cours du syndrome Lambert-Eaton [89]).

2. Rôle de la cellule T

Il est actuellement prouvé que la cellule T(CD4) est primordiale pour le processus pathogénique de la maladie. On suppose qu'elle agit par mise en surface de molécules et de cytokines qui stimulent la prolifération de cellule B et donc la sécrétion d'auto anticorps. Les études futures devraient jeter plus de lumière sur le rôle exact de la cellule-T dans la pathogénie de la myasthénie [89].

3. Rôle du thymus

Normalement, le thymus intervient dans la maturation lymphocytaire. Les lymphocytes, dont la production est alimentée par un apport constant de cellules souches d'origine médullaire, prolifèrent dans les mailles du réticulum cortical thymique puis se différencient au contact de l'épithélium réticulaire ou bien sous l'influence de facteurs humoraux (facteurs humoral thymique, thymosine, thymopoiétine). Un lymphoblaste donnera alors naissance à des dizaines de lymphocytes. Un grand nombre d'entre eux vont dégénérer sur place. Les autres vont migrer vers la médullaire puis sortir du thymus pour gagner les organes effecteurs lymphoïdes [22].

Le thymus joue un rôle certain dans la genèse et l'entretien de la maladie. Il intervient comme source de lymphocyte T "helper" responsable de la production d'anticorps par les lymphocytes B [38].

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

III- CLINIQUE

A- SIGNES CLINIQUES [21,44,64].

La myasthénie est une affection le plus souvent déroutante par sa symptomatologie et par son évolution. Dans la majorité des cas les premiers signes intéressent les muscles du territoire céphalique, en particulier les muscles oculomoteurs.

Dans 10 à 15 % des cas, la M.G. reste ultérieurement localisée aux muscles externes de l'œil. Le plus souvent la maladie s'étend dans les trois années qui suivent son début à d'autres groupes musculaires.

Le phénomène myasthénique est un déficit de la force musculaire dont le caractère essentiel est de s'accroître à l'occasion d'un effort. La faiblesse musculaire ainsi provoquée tantôt se limite aux muscles directement mis en action au cours de l'effort, tantôt se manifeste à distance d'eux. La fatigabilité s'accroît au cours de la

journée et se corrige au repos (variabilité de la symptomatologie au cours de la journée).

Un caractère essentiel de ce phénomène est sa correction sous l'effet des drogues anticholinestérasiques (test diagnostique). Le froid l'améliore.

La symptomatologie clinique comprend :

↳ Atteinte oculaire :

- Ptôsis uni ou bilatéral ou à bascule qui est le plus évocateur, il s'accroît lors de l'élévation prolongée du regard.
- Les paralysies oculomotrices sont évocatrices par leur variabilité et par l'absence de systématisation, à l'origine d'une diplopie.
- La musculature pupillaire est indemne.

↳ L'atteinte bulbaire :

- Des troubles de la phonation se manifestant par une voix nasonnée et à l'extrême une aphonie.
- Des troubles de la mastication ; obligeant parfois à l'adoption d'une alimentation semi-liquide.
- Des troubles de la déglutition avec risque de fausse route.
- Une dysphagie haute.

↳ Atteinte de la musculature faciale bilatérale et asymétrique, est très fréquente et contribue au faciès myasthénique.

↪ Atteinte des muscles extenseurs du cou responsable de la chute de la tête en avant.

↪ Atteinte des membres prédomine aux racines et aux membres inférieurs.

↪ L'atteinte la plus grave reste cependant celle qui affecte les muscles respiratoires conduisant au stade d'insuffisance respiratoire aiguë.

B- EXAMEN CLINIQUE

L'examen clinique fait apparaître le phénomène myasthénique en utilisant des tests de répétition des mouvements comme celui de l'abduction répétée des bras, de l'accroupissement ou de l'occlusion des paupières.

Un score clinique permet une documentation semi quantitative indispensable lorsque des crises se développent ou que l'effet du traitement doit être évalué de façon objective tableau I [74].

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 plus grave, et à appliquer des thérapeutiques intempestives [44].

Les erreurs de diagnostic ou la négligence des patients pour les premiers signes rendent compte à ce que la maladie n'est diagnostiquée que des mois, voire des années après son début.

Tableau I : Score myasthénique sur cent points

Bras tendus 150 sec	15 points
Jambes levées 75 sec	15 points
Décoller la tête du lit	
Avec contre pression	10 points
Sans contre pression	5 points
Non	0 point
Peut s'asseoir	10 points
Paralysie oculo motrice	
Pas de paralysie	10 points
Ptosis isolé	5 points
Paralysie	0 point
Occlusion palpébrale	
Normale	10 points
Diminuée	7 points
Incomplète avec recouvrement cornéen	5 points
Incomplète sans recouvrement cornéen	0 points
Mastication	
Normale	10 points
Faible	5 points
Nulle	0 points
Déglutition	
Normale	10 points
Faible	5 points
Nulle	0 points
Phonation	
Normale	10 points
Nasonnée	5 points
Impossible	0 points

IV- PARACLINIQUE

Chez les patients présentant une histoire caractéristique il peut être facile de poser un diagnostic devant les signes cliniques seuls. Cependant, il est important de confirmer le diagnostic de M.G. avant de soumettre ces patients au traitement à long terme.

Il est à souligner que le diagnostic de MG est la plupart du temps basé sur les résultats de dosage des anticorps anti-RAch et les tests neurophysiologiques. Le test au Tensilon devrait être employé seulement dans le cas où le diagnostic est exigé en urgence [89].

A- TESTS PHARMACOLOGIQUES

1. Test au tensilon [32,89]

L'edrophonium (tensilon) est un inhibiteur de Ach qui agit en quelques secondes (30 secondes) et dont l'effet dure quelques minutes (environ cinq minutes). Il est administré par voie intraveineuse. Il est souhaitable d'employer une injection de placebo (par exemple, sérum salé) avant l'injection de l'edrophonium. Il devrait y avoir une faiblesse démontrable (par exemple, ptôsis, troubles de l'élocution ou incapacité du maintien de l'avant bras en position tendue) pour surveiller la réponse. On commence par l'injection d'une dose de 1-2 mg d'edrophonium, si cette dose est supportée et qu'aucune réaction n'apparaît après 60 secondes on injecte une seconde dose de 8-9 mg.

Le test au tensilon est associé à un faible mais grave risque de bradycardie et/ou d'hypotension. Par conséquent, ce test est à effectué uniquement lorsque le diagnostic de MG est exigé en urgence et en présence d'un équipement de réanimation.

Le test est considéré positif s'il y a une amélioration nette de la faiblesse musculaire. Ceci suggère un diagnostic de M.G. Cependant, le test peut être positif en d'autres conditions, par exemple, en cas de sclérose latérale amyotrophique, poliomyélite, neuropathies périphériques, myopathies mitochondriales, et même chez des personnes normales.

2. Test à la prostigmine [44]

Injection de 1 à 2 mg en intramusculaire de prostigmine précédée, de 0.5 mg d'atropine sous-cutanée pour limiter les effets secondaires muscariniques.

Une réponse temporairement négative peut être constatée dans des cas de MG authentiques, ce qui conduit à répéter ces tests.

3. Test au glaçon [53,89]

Dans l'évaluation du ptôsis et pour s'assurer qu'il est d'origine myasthénique, l'application de glace est une méthode de chevet simple, rapide, exempte d'effets secondaires nuisibles et ne nécessite ni médicament ni équipement spécialisé. Ce test est positif s'il démontre une diminution des symptômes lors de l'application.

B- ELECTROMYOGRAMME

1. Stimulations répétitives [21.44.76]

On utilise les méthodes de stimulation-détection des conductions motrices pour réaliser des stimulations répétitives avec dix trains de stimulations à 3 Hz, sur différents chefs musculaires (cubital, anconé, deltoïde, trapèze, muscle facial, vaste interne, jambier antérieur...).

De façon physiologique, entre le 1^{er} et le 5^{ème} potentiel, on peut observer un petit décrétement de l'amplitude qui n'excède jamais 10 %. En cas de myasthénie, ce décrétement est supérieur à 10 % et signe donc l'existence d'un bloc de la jonction neuromusculaire sans préjuger toutefois de son caractère pré ou post-synaptique.

Cependant, la remontée d'amplitude après la chute du 5^{ème} potentiel est volontier évocatrice de myasthénie (cupule myasthénique).

La sensibilité des stimulations répétitives est variable d'une forme à l'autre. En effet, ces dernières sont positives dans moins d'un cas sur deux en cas de forme oculaire pure. Par contre, dans les formes généralisées, elles sont souvent pathologiques en particulier si ces stimulations sont réalisées dans les territoires déficitaires.

D'autre part, il existe différents types de protocoles pour sensibiliser cette méthode diagnostique. Habituellement, on effectue volontiers des stimulations avant et après un effort mais on peut parfois être amené à utiliser des conditions beaucoup plus extrêmes,

avec stimulations répétitives durant 4 minutes, sous ischémie et réchauffement qui facilite l'apparition d'un bloc de la jonction neuro-musculaire.

2. Electromyographie de fibre unique [24]

Il consiste à enregistrer une paire de potentiels d'action appartenant à deux fibres musculaires d'une même unité motrice et étudie le "jitter", c'est-à-dire l'intervalle variable d'une décharge à l'autre séparant les deux potentiels.

Le jitter, qui dépend essentiellement du délai synaptique, est anormalement augmenté en cas de transmission neuromusculaire défectueuse.

Il s'agit d'une technique très sensible, anormale dans 90 % des cas, mais de réalisation réservée à des centres spécialisés.

C- EXAMENS BIOLOGIQUES

1. Anticorps anti-RAch [14,89]

Vincent et Newsom-Davis ont développé un test de radio-immunoanalyse détectant les anticorps liés aux RAch. Le développement de ce test a remarquablement changé l'évaluation du diagnostic des MG et il est maintenant considéré comme un test de référence.

Ces anticorps sont retrouvés dans presque 80 à 85% de patients avec des myasthénies généralisées et 50 à 60% des cas de myasthénies oculaires.

En raison de sa spécificité élevée, ce dosage a été employé dans des études menées sur une large population pour déterminer l'incidence et la prédominance de la maladie. Les titres d'anticorps ne se corrèlent pas avec la sévérité de la maladie.

L'intérêt du dosage des anticorps est avant tout diagnostique, mais des dosages répétés sont utiles pour apprécier les effets des différents traitements (plasmaphérèse, IgIv). En effet, l'amélioration clinique va souvent de paire avec la chute des anticorps anti-RAch ; Cependant, des anticorps peuvent encore être détectés chez des myasthéniques en rémission.

Il n'existe pas de corrélation étroite entre le taux et l'ancienneté de la maladie.

2- Anticorps Anti-MusK [16,89]

Il est bien connu qu'environ 10 à 20% de patients n'ont pas d'anticorps anti-RAch dans leur sérums (Myasthénie séronégative). Mais, récemment Vincent et al, ont mis en évidence l'existence d'autres anticorps appelés anti-Musk dans le sérum de myasthéniques séronégatifs.

Ces anticorps sont dirigés contre une région de la jonction neuromusculaire qui est une protéine appelée protéine kinase spécifique de muscle (MUSK). Le musk est très important pendant le développement de la jonction neuromusculaire, parce qu'il commande la concentration et le nombre de RACh. Le rôle du MUSK pendant la vie d'adulte n'est pas clair.

3- Anticorps anti-muscles striés

Ces AC ont été les premiers découverts dans la myasthénie. Ils sont élevés chez 30% de tous les patients myasthéniques adultes et sont hautement associés à un thymome.

Le dosage de ces AC peut être positif chez 80% des malades myasthéniques en présence d'un thymome et seulement chez 24% des malades ayant un thymome mais non myasthéniques.

L'absence de ces AC n'exclut pas le thymome et leur présence n'est pas indicative de celui-ci particulièrement chez les sujets âgés. Ils sont plus utiles en tant que marqueur de thymome chez des patients dont la déclaration de la maladie s'est faite après 40 ans [51].

4- Autres examens biologiques

Nécessaires pour la recherche des maladies associées :

T3, T4, TSH, anticorps antithyroïdes, anti ADN [44].

D- RECHERCHE D'UN THYMOME

Elle fait partie du bilan obligatoire de toute myasthénie vu le rôle important et fréquent du thymus dans la genèse et l'entretien de la myasthénie d'une part, et les possibilités thérapeutiques qu'il permet d'offrir aux patients atteints d'autre part [44].

Elle se fait par une radiographie du thorax, plus ou moins complétée par un scanner thoracique, ou d'une IRM du médiastin pour dépister une anomalie thymique [59].

V- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les principaux diagnostics différentiels de la MG sont indiqués dans le tableau II.

Il faut évoquer en premier lieu le syndrome de Lambert-Eaton, anomalie présynaptique de la jonction neuromusculaire associée parfois à un carcinome notamment pulmonaire à petites cellules. Ce syndrome se manifeste aussi par une fatigabilité, mais qui peut être transitoirement améliorée par l'effort, ce qui se traduit par une potentiation à l'EMG. Ainsi après un potentiel d'amplitude diminué, lors d'une stimulation à haute fréquence (30 à 50 Hz), l'amplitude du potentiel augmente d'au moins 100% par rapport à la valeur initiale. Il est à noter que lors d'une stimulation à fréquence lente, on obtient un décrétement comparable à celui de la myasthénie [45].

TABLEAU II :Diagnostic différentiel de la myasthénie [45]

	Manifestation	Examens
Syndrome de Lambert-Eaton	Fatigue Aréflexie 60% association à un cancer	Augmentation des réponses lors de stimulations nerveuses répétées
hyperthyroïdie	Fatigue Aggravation de myasthénie	Tests thyroïdiens anormaux
botulisme	Ophtalmoplégie mydriase	Augmentation des réponses lors des stimulations nerveuses répétées
Ophtalmoplégie externe progressive	Ptosis diplopie	Anomalies mitochondriales
Masse intracrânienne comprimant les nerfs crâniens	ophtalmoplégie	Anomalie TDM ou IRM

VI- CLASSIFICATION

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 myasthénia gravis foundation of america (M.G.F.A.) est destinée à identifier des sous-groupes de M.G avec des signes cliniques et de gravité différente [44]

○ **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.

VII- EVOLUTION

Elle est tout à fait déroutante. Les premières années d'évolution sont les plus dangereuses.

Pour GROB [52], 50% des décès surviennent dans les trois premières années d'évolution.

Des poussées peuvent survenir mais elles sont parfois sans cause évidente.

A- CRISE MYASTHENIQUE [45,67,71]

La crise myasthénique survient fréquemment durant les 2 premières années après le début de la maladie, et le 1/5^{ème} des patients développent la crise durant la 1^{ère} année.

Elle est plus fréquente chez les patients ayant une M.G. associée à un thymome. Les infections représentent le principal facteur déclenchant, d'autres facteurs sont incriminés, le stress, plusieurs médicaments qui affectent la jonction neuromusculaire et la grossesse. Dans 30 à 40% des cas, aucun facteur n'est retrouvé.

La crise myasthénique peut être définie comme une poussée aiguë, caractérisée par la survenue en quelques heures à quelques jours, de troubles de la déglutition, de troubles respiratoires, ou d'un déficit majeur interdisant toute activité.

La crise myasthénique peut être révélatrice dans 5 % des cas, et surtout, elle peut compliquer à tout moment l'évolution d'une maladie jusqu-là bien contrôlée.

On suppose que la thymectomie permet la diminution de l'incidence et de la sévérité des crises myasthéniques. Cependant, cet effet a besoin d'évaluation dans d'éventuelles études prochaines.

Grâce au développement des techniques de soins intensifs, la stabilisation des facteurs de risque, la ventilation mécanique précoce, la morbidité due à la crise myasthénique a significativement diminué de 30-40% en 1960-1970 à 5-10% actuellement.

B- CRISE CHOLINERGIQUE [45.67]

Il s'agit à l'inverse d'un surdosage en anti-cholinestérasiques, volontiers rencontré chez des patients présentant une surconsommation de ces traitements devant l'appréhension d'une poussée.

Les symptômes évocateurs associent des signes muscariniques (diarrhée, hypersalivation, hypersécrétion bronchique, sueurs) et des signes nicotiques (fasciculations, crampes, signe de chvostek).

Lorsqu'une crise cholinergique est évoquée, il est nécessaire d'arrêter temporairement tous les anticholinestérasiques et d'administrer de l'atropine.

Il est parfois extrêmement difficile de faire la part entre ces deux types de crises. En réanimation, on peut être amené alors à proposer soit un sevrage thérapeutique complet, soit un test aux anticholinestérasiques (Tensilon) afin de trancher.

La crise cholinergique est moins fréquente, et la combinaison des deux crises est cliniquement plus fréquente.

VIII- FORMES CLINIQUES

-la myasthénie juvénile : débute avant l'âge de 15ans, elle représente 10 à 15%des cas et atteint plus les femmes [12].

-la myasthénie congénitale (héréditaire) : bien que débutant à la naissance ou lors des premiers mois, elle doit être distinguée des

autres formes car son traitement est différent (pas d'effet de la thymectomie, des immunosuppresseurs et des corticoïdes). Ces formes sont souvent familiales, avec notion de consanguinité. Les enfants atteints ne sont pas nés de mères myasthéniques et les dosages d'anticorps sont négatifs.

-myasthénie familiale : elle représente 2 à 3% des cas. il n'y a pas d'expression génétique retenue.

-Myasthénie sporadique : c'est le cas le plus fréquent.

-myasthénie néonatale : elle correspond au passage passif transplacentaire d'anticorps maternels chez le fœtus, entraînant un syndrome myasthénique à la naissance, pouvant être gravissime [59].

-myasthénie oculaire : dans 50% des cas, la MG débute par des signes oculaires. Parmi les cas de MG initialement limitée à l'œil, la moitié y reste ultérieurement localisée ; l'extension à d'autres territoires se fait dans la majorité des cas dans les 2 années suivant le début, et serait plus fréquente après 50 ans.

-myasthénie séronégative : environ 15% des patients n'ont pas d'anticorps anti-RACH bien qu'ils aient des signes cliniques caractéristiques de MG. Récemment des anticorps dirigés contre le récepteur musculaire de la tyrosine kinase (AC anti-MUSK) ont été mis en évidence chez 40 à 70% des myasthéniques séronégatifs. Ces patients n'ont jamais de thymome et leur thymus est généralement normal [37].

IX- TRAITEMENT

Les progrès réalisés dans le domaine de la myasthénie ont largement amélioré le pronostic vital de la maladie. Les traitements varient et doivent être complétés en fonction de la caractérisation, du stade et de l'évolution de la maladie.

A- TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

1. Inhibiteurs de la cholinestérase

Ils constituent le traitement de base, et prolongent l'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique par blocage réversible de l'acétylcholinestérase.

Les anticholinestérasiques utilisés en pratique figurent dans le tableau III [47].

Tableau III : Les anticholinestérasiques [47]

Nom générique	Nom commercial	Voie d'administration	Dose	Durée d'action	Remarque
Néostigmine	Prostigmine	PO IM IV	15 mg 1.5 mg 0.5 mg	2 - 3 h	Hypersécrétion
Bromure de Pyridostigmine	Mestinon	PO	60 mg	3 - 5 h	
Chlorure d'ambénonium	Mytérase	CP	10 mg	4 - 6 h	Ne pas associer à l'atropine
Edrophonium	Tensilon	IV	10 mg	5 mn	Test diagnostic Diagnostic différentiel entre crise myasthénique et cholinergique

La posologie doit être adaptée individuellement. Occasionnellement et à cause d'effets indésirables prononcés, il faut utiliser des inhibiteurs de la cholinestérase alternatifs (chlorure d'ambénonium) [13,47].

Un certain nombre de règles doivent être respectées pour leur prescription [44] :

- Ils doivent être pris à jeun, une demi heure à une heure avant les repas.

- Il n'y a pas d'avantage à associer entre eux deux anticholinestérasiques. La prise simultanée de mestinon et de prostigmine limite l'absorption de ce dernier.

- En cas de dysphagie prononcée, il est prudent, pour éviter une fausse-route, d'administrer le médicament par voie parentérale ou par sonde gastrique.

B- TRAITEMENT ETIOPATHOGENIQUE

1. Immunosuppresseurs

L'immunosuppression constitue le 2^{ème} pilier du traitement [13].

1.1. Corticoïdes

Les corticoïdes ont divers points d'action et influencent entre autres la répartition et la migration des cellules T, et monocytes [13].

La prédnisone est le corticoïde le plus utilisé.

Les modalités du traitement sont assez variables suivant les auteurs, le plus souvent la posologie initiale est 1 mg/kg/24 h [44].

D'autres auteurs recommandent de débiter le traitement à des doses plus faibles de l'ordre de 15 à 25mg/j et de les augmenter de 5 à 12,5mg tous les 2 à 5 jours [38].

Quelle que soit la dose initiale, il est recommandé que la dose maximale ne soit pas maintenue au-delà de 4 à 6 semaines, délai à partir duquel la dégression progressive doit être entamée avec prudence pour aboutir à un plateau aux alentours de 10mg/j. Compte tenu de ses effets secondaires, la corticothérapie reste

indiquée dans les formes généralisées résistant au traitement par les anticholinestérasiques [38,56]

Les corticoïdes permettent d'obtenir 77 % de rémission ou d'amélioration.

Les effets secondaires de cette corticothérapie au long cours sont importants dans toutes les séries, intéressant 38 à 67% des malades. Ils peuvent aller de la prise de poids, l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, l'ostéoporose, cataracte et les infections secondaires à l'immunosuppression.

Certaines mesures peuvent minimiser ces effets secondaires :

- Usage des doses un jour sur deux.
- Prescription d'un régime hyposodé, hypocalorique et pauvre en hydrocarbures.
- Supplémentation en calcium(1500mg/j) et en vitamine D(400-800UI/j)
- La prescription des inhibiteurs de la pompe à proton n'est pas systématique.

La surveillance du traitement se fera sur le plan clinique et paraclinique ; un bilan comportant NFS, glycémie et BHE doit être fait de façon régulière [44.89].

1.2- Immunosuppresseur cytotoxique [13]

Le traitement immunosuppresseur pourrait être complété par l'introduction de l'Azathioprine, un analogue de la purine, en même temps ou peu après le début de la corticothérapie.

L'Azathioprine interfère avec la prolifération des cellules T et B. C'est une substance très bien tolérée en dépit de l'apparition possible, en début de traitement de réactions idiosyncrasiques sous forme de malaise, exanthème et troubles gastro-intestinaux.

Le délai d'entrée en action de l'Azathioprine étant de 6 à 12 semaines, ce n'est qu'après qu'on peut envisager de retirer progressivement les corticoïdes.

Pour éviter d'éventuels effets indésirables à long terme, on recommande un essai de retrait progressif du médicament après quelques années, avec le risque d'exacerbations de la MG.

La posologie devrait être fixée à 1-3mg/kg, de sorte qu'avec une monothérapie les globules blancs soient maintenus aux environs de 4000/ul et les lymphocytes entre 800 et 1000/u. En cas de traitement combiné avec la prédnisone, les globules blancs devraient se situer entre 6000 et 8000/ul.

En cas d'échec de l'Azathioprine, la Mycophénolate mofetil, la Ciclosporine A et le Cyclophosphamide représentent des alternatives. Il s'agit globalement de substances pour lesquels il existe de nombreuses preuves d'efficacité dans la MG, en particulier sous forme d'études contrôlées (ciclosporine A). Cependant, en

raison de leurs effets indésirables (ciclosporine A, cyclophosphamide) ou des données encore insuffisantes à disposition (Mycophénolate mofetil), ces substances ne devraient pour le moment être utilisées qu'en cas d'intolérance ou d'échec d'un traitement à l'Azathioprine.

2. Immunoglobulines intraveineuses et la plasmaphérèse

↳ Plasmaphérèse [15,45,47,57]

Les échanges plasmatiques (EP) permettent d'épurer les AC anti-RAch. Ils ont été essayés avec succès à la fin des années 70. Plusieurs études randomisées ont mis en évidence un effet bénéfique des EP.

L'amélioration est habituellement assez rapide dès le 2^{ème} ou 3^{ème} EP et elle est habituellement corrélée avec la réduction du titre des AC anti-RAch.

L'inconvénient de la plasmaphérèse est la possibilité d'effet rebond, ce qui justifie en l'absence de cause déclenchante, d'adjoindre un traitement immunosuppresseur.

Le volume à extraire lors de chaque séance d'EP est habituellement 1.5 de la masse plasmatique calculée. Le liquide de substitution importe peu, mais il n'est pas nécessaire d'utiliser du plasma frais congelé.

Il est habituellement recommandé de pratiquer 3 à 5 EP sur une période de 3 à 15 jours. Des poussées de la maladie au cours et au décours immédiat d'EP sont rapportées, ce qui nécessite de réaliser cette thérapeutique dans un service de réanimation susceptible de mettre en œuvre immédiatement une réanimation respiratoire.

↳ **Immunoglobulines (Ig) [44,80]**

L'utilisation des IgIV a été proposée dès 1984. Depuis plusieurs études ouvertes ont rapporté des résultats favorables en utilisant des perfusions de 0.4g/kg/j d'Ig pendant 5 jours. L'amélioration est maximale entre le 15 et le 25^{ème} jours après le début du traitement.

Les Ig malgré leur coût élevé, sont donc bien une alternative aux EP dans le traitement des poussées de MG. Cette thérapie a l'avantage de pouvoir être utilisée dans le cas où les EP sont contre-indiquées, 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 de fond de la myasthénie.

Leurs effets secondaires, 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 études comparant les échanges plasmatiques et Ig ont démontrées une égalité d'efficacité mais avec des effets secondaires peu fréquents et moins sévères pour le traitement par les IgIV [44,45,67,71].

3. Thymectomie

Elle est acceptée comme un principe fondamental de traitement sûr dans la phase précoce de la M.G. cependant, les recommandations qui en découlent ne reposent que sur des rapports empiriques [13]

En fait la thymectomie ne permet d'obtenir que 50% d'amélioration ne survenant parfois qu'après une période de plusieurs années [59].

4. Traitement de la crise myathénique

Le traitement symptomatique est fondamental. Les troubles de déglutition imposent la mise en place d'une sonde gastrique qui permet d'administrer les anticholinestérasiques et éventuellement des traitements antibiotiques.

Surtout, il faut savoir poser suffisamment tôt l'indication de la ventilation artificielle, qui se fait sur une toux inefficace avec encombrement, des troubles de ventilation systématisés et surtout une diminution de la capacité vitale à moins de 50% de la valeur

théorique. L'indication de la trachéotomie doit être discutée au cas par cas.

Il est sûr que le sevrage de ces malades est difficile et doit être particulièrement prudent dans la mesure où le déficit s'aggrave avec le temps et qu'une bonne capacité vitale au débranchement peut en fait se dégrader dans les heures qui suivent le sevrage [13].

La réanimation respiratoire a été un tournant décisif pour le pronostic de la M.G., en particulier grâce à la ventilation assistée qui assure l'hématose et le repos musculaire [44].

Tableau IV : traitement de la crise myasthénique [13]

<p>Libérer les voies respiratoires, monitoring intensif ;selon les cas, intubation et ventilation :</p> <p>En cas de capacité vitale inférieur à 15ml/kg de poids corporel (évaluable seulement si occlusion buccale complète) ou alternativement PaO₂ > à 45mmHg</p> <p>Décubitus dorsal à 30%, oxygène à 1-2 l/min.</p>
<p>Néostigmine I.V. 0.5mg en bolus, puis en perfusion à raison de 0.15-0.5 mg/h (correspond à 3.6-12 mg/j</p> <p>Atropine 0.5 mg en sous cutané 4fois/j.</p>
<p>Antibiothérapie précoce en cas d'infection, céphalosporine de préférence.</p>
<p>Selon le cas, préparer une plasmaphérèse.</p> <p>Corticoïdes I.V. à hautes doses pendant 5 jours (méthylprednisone 250 mg), puis per Os à doses dégressives.</p>

MATERIELS ET METHODES

Pour notre travail, nous avons réalisé une étude rétrospective incluant toutes les patientes myasthéniques enceintes prises en charge dans le service de réa-maternité du CHU Ibn Rochd (aile 7).

L'analyse des registres a permis de retrouver 5 dossiers.

Les antécédents (début des symptômes, durée d'évolution, survenue de poussées et thérapeutique employée) ont été notés.

Plusieurs paramètres concernant la grossesse elle-même ont été notés :

- Age.
- Terme en semaine d'aménorrhée.
- Survenue d'éventuelles poussées en per-partum.
- Description de la thérapeutique de fond employée et pendant les poussées.

Le nombre d'accouchements par voie basse a été comptabilisé et le recours à une extraction instrumentale recherché. Les accouchements par césarienne ont été analysés afin de différencier les indications strictement obstétricales des indications d'ordre médical secondaires à l'existence de la myasthénie.

La prise en charge anesthésique a été analysée en décrivant la méthode d'analgésie utilisée pendant le travail et l'accouchement :

- Technique d'analgésie.
- Choix des anesthésiques locaux.

- Concentration.
- Volume et bolus utilisés.

Enfin la période du post-partum a également été prise en compte, ainsi, que l'éventuelle atteinte du nouveau-né.

RESULTATS

Les caractéristiques principales des patientes et leur traitement sont décrits dans le tableau V.

A- AGE

L'âge de nos patientes était compris entre 23 et 38 ans, avec une moyenne d'âge de 32.2 ans.

B- ANTECEDENTS

En plus des antécédents habituellement recherchés, nous avons insisté particulièrement sur la notion de maladie auto-immune et la notion de prise médicamenteuse.

Hormis la myasthénie, on ne notait pas d'antécédent particulier, notamment, pas de maladie auto-immune.

Une de nos patientes, était thymectomisée 9 mois avant le début de sa grossesse et l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire a objectivé une hyperplasie lymphoïde thymique.

C- CLASSIFICATION DE LA MALADIE.

Chez nos patientes, la myasthénie était toujours connue avant le début de la maladie.

Le stade IIb était le plus présent, retrouvé chez 3 d'entre elles, une présentait une myasthénie stade IIa et l'autre stade III.

D- PARITE

Dans notre série, 3 étaient primipares, une secondipare et une grande multipare (5^{ème} pare).

E- TRAITEMENT DE LA MALADIE DURANT

LA GROSSESSE

Toutes les patientes suivaient un traitement de fond par des anticholinestérasiques (pyridostigmine). Une seule patiente était sous corticothérapie pendant 3 ans, la constatation de l'état de grossesse avait nécessité l'arrêt de la corticothérapie.

Aucune de nos patientes n'a reçu de traitement immunosuppresseurs durant la grossesse.

F- EVOLUTION DURANT LA GROSSESSE.

L'évolution de la myasthénie au cours de ces grossesses a été variable.

Dans 2 cas, une aggravation est survenue. Chez la première parturiente, la symptomatologie s'est aggravée progressivement après l'arrêt de la corticothérapie et elle fut hospitalisée alors que sa grossesse atteignait 24 SA, à son admission le tableau clinique était fait d'orthopnée et de déficit musculaire généralisé prédominant en axial, le score myasthénique était à 40 sur 100, sans signe clinique d'infection ni d'insuffisance cortico-surrénalienne.

La stabilisation de la patiente n'a pu être obtenue qu'après trois séances de plasmaphérèse avec une dose maximale de pyridostigmine à raison de 12 comprimés par jour. Pour la deuxième, la poussée est survenue au premier trimestre (12 SA), nécessitant une augmentation de la dose d'anticholinestérasiques.

Dans les 3 autres cas, la maladie est restée stable durant toute la grossesse. En aucun cas, il n'y a eu d'amélioration clinique de la maladie.

G- SUIVI DURANT LA GROSSESSE

Toutes nos patientes ont été suivies mensuellement et trois échographies étaient habituellement pratiquées à 12 SA, 24 SA 32 SA.

Un suivi régulier par l'équipe de neurologie (pavillon 30) au cours de la grossesse a été instauré.

Hormis l'éventuelle aggravation de la myasthénie, peu de problèmes ont émaillé l'évolution des grossesses. Aucune fausse-couche n'est survenue au cours de la grossesse étudiée et toutes les grossesses ont été menées à termes.

H- ACCOUCHEMENT

Toutes les patientes ont bénéficié d'une consultation pré-anesthésique, et une programmation de l'accouchement concertée entre l'anesthésiste et l'obstétricien a été prévue.

L'accouchement a été en moyenne réalisé à 38-40 SA, et le travail déclenché dans un seul cas.

Le rythme cardiaque fœtal est resté dans les limites de la normal pendant le travail, sauf dans un seul cas, où on a objectivé une bradycardie avec émission d'un liquide amniotique méconial.

Quatre accouchements ont eu lieu par voie basse, dont un par extraction instrumentale, en l'occurrence le forceps de pajot. Une césarienne a été pratiquée pour suspicion de souffrance fœtale aiguë.

Les délivrances se sont toutes déroulées normalement.

I- ANESTHESIE

Le travail a bénéficié dans tous les cas d'une analgésie péridurale, mise en place de façon précoce en début du travail.

L'association de bupivacaine 0.125% et fentanyl était la procédure analgésique de choix dans notre série. Une évaluation systématique du bloc moteur et sensitif était instaurée durant toute la période anesthésique, de façon à adapter l'analgésie.

Pour la seule césarienne de notre série, l'utilisation de la lidocaïne 2% a permis une anesthésie acceptable pour l'acte opératoire.

L'utilisation de faibles concentrations d'anesthésique local a permis d'éviter la survenue d'un bloc moteur.

J- NOUVEAU-NE

L'état néonatal était excellent dans tous les cas avec des scores d'Apgar toujours supérieurs ou égaux à 7 à la première minute et égaux à 10 à 5 minutes, sauf pour celui ayant présente une arthrogrypose multiple, intéressant les membres inférieurs et supérieurs avec une hypoplasie pulmonaire, qui est décédé à H19 dans un tableau de détresse respiratoire.

Tous les bébés ayant été admis en unité de surveillance des nouveau-nés, leur poids de naissance s'échelonnait entre 2350 et 3940 g.

K- LE POST-PARTUM.

Les 5 patientes ont été surveillées en réanimation. Le suivi neurologique étroit n'a mis en évidence aucune décompensation grave en post-partum, et elles étaient déclarées sortantes avec maintien des même doses du traitement.

Par souci de précaution, l'allaitement a été évité chez les deux patientes ayant présenté une aggravation de la maladie au cours de la grossesse.

Tableau V : Données épidémiologiques et cliniques des patientes étudiées.

Patientes	Age (ans)	Parité	Terme en SA	Stade (début de grossesse)	Traitement pendant la grossesse	Evolution pendant la grossesse	Traitement des poussées
1	23	0	40	IIb	Pyr 12cp/j	Stabilité	
2	38	0	38	III	Pyr 12cp/j	Poussé à 24SA	plasmaphérèse
3	32	1	38	IIb	Pyr 10cp/j	Stabilité	
4	38	4	38	Ia	Pyr 6cp/j	Stabilité	
5	30	0	39	IIb	Pyr 4cp/j	Poussé à 12 SA	Pyr 6cp/j
moyenne	32.2	0-4	38.6				

SA :semaine d'aménorrhée ;cp :comprimés, pyr :pyridostigmine ;

DISCUSSION

I- MYASTHENIE ET GROSSESSE

La myasthénie gravis affecte fréquemment des jeunes femmes dans les deuxième et troisième décennies de la vie, coïncidant ainsi avec les années de fertilité, l'incidence rapportée s'étend de 1/10 000 à 1/50 000.

Ainsi, il devient obligatoire qu'un obstétricien contrôle efficacement les femmes enceintes myasthéniques dans un cadre de collaboration comprenant, un neurologue, un anesthésiste et un pédiatre [42,81].

A- INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR

LA MYASTHENIE.

1. Déclenchement de la maladie [14]

Il s'agit d'une maladie de la femme jeune dont l'éclosion per-gravidique apparaît ainsi le plus souvent fortuite sans que la grossesse puisse être incriminée comme facteur déclenchant.

Par contre, le diagnostic peut-être retardé par l'état de la grossesse, les signes cliniques inauguraux pouvant se perdre au milieu de tous les troubles survenant chez la femme enceinte.

2. Rôle de la grossesse sur l'évolution de la maladie.

L'équilibre de la myasthénie tend à se modifier pendant la grossesse mais dans un sens imprévisible, variable d'une patiente à l'autre et pour une même patiente variable d'une grossesse à une autre [55,72,94]

D'une façon générale, un tiers des patientes resteraient asymptomatiques, un tiers s'améliorerait, un tiers s'aggraverait [17,88].

Chez nos patientes, les deux poussées de la maladie ont survenue respectivement au premier (12 SA) et au deuxième trimestre (24 SA). Les 3 autres sont restés stables durant toute la grossesse, et aucune amélioration clinique de la maladie n'a eu lieu.

Des critères ont été employés par la plupart des auteurs pour définir le changement clinique de la myasthénie durant la grossesse [88] :

- Rémission: patientes qui ont présenté une disparition totale des symptômes et qui n'ont eu besoin d'aucune médication spécifique.
- Amélioration : patientes qui ont eu l'amélioration clinique des symptômes et ayant nécessité la réduction des doses de médicaments, qu'elles ont reçues avant la grossesse de 30 % ou plus.

- Aucun changement : patientes sans modification clinique de leur symptomatologie nécessitant les mêmes doses que ceux avant la grossesse.
- Aggravation : patientes qui ont eu une aggravation de la maladie et une augmentation des doses de médicaments, ou le besoin de drogue d'immunosuppression telles que l'Azathioprine et/ou la prédnisone.

L'aspect évolutif le plus habituel, comporte une aggravation au premier trimestre, avec un maximum à la fin, puis une rémission dans le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre avec retour à l'état antérieur.

2.1. Amélioration de la maladie.

Observées dans 25 à 30 % des cas [72].

Il n'y a pas de profil évolutif type de la myasthénie au cours de la grossesse mais il semblerait que la grossesse influence peu la myasthénie, en cas de bon équilibre thérapeutique préalable. Par contre les évolutions gravissimes sont surtout le fait de myasthénies récentes (moins d'un an) ou mal équilibrées (14).

Bien que les causes de cette amélioration ne soient pas élucidées, certaines hypothèses sont avancées :

-d'une façon générale, on suppose que la grossesse est associée à une immunosuppression physiologique.

Il y a une évidence jusqu'ici non expliquée, que le chimiotactisme des leucocytes et les fonctions d'adhérence des polynucléaires se voient diminuer dans le deuxième trimestre et continu pendant le reste de la grossesse. Il est possible que ces modifications biologiques rendent compte en partie de l'amélioration observée dans quelques maladies auto-immunes. Elle peuvent également expliquer la susceptibilité accrue à certaines infections [88].

L'alphafoetoprotéine semble se fixer sur les anti-récepteurs a l'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 au cours des deuxième et troisième trimestre où les taux sont régulièrement croissants [86].

2.2. Aggravation de la myasthénie

L'aggravation est plus fréquente au début de la grossesse (premier trimestre), pendant l'accouchement ou dans les trois semaines qui suivent en raison des modifications de l'immunité cellulaire [59,94].

Les nausées et vomissements du début de grossesse diminuent l'observance du traitement, les troubles de l'humeurs (anxiété) sont un facteur d'aggravation.

La compression du diaphragme par l'utérus gravide altère la capacité respiratoire déjà parfois limitée chez ces femmes.

Les infections, plus fréquentes pendant la grossesse et sous corticothérapie, sont des facteurs d'aggravation de la myasthénie. Cela impose un dépistage et un traitement rapide de toute infection, en particulier urinaire et/ou respiratoire [59].

Une augmentation temporaire des traitements par les anti-cholinestérasiques permet d'enrayer l'évolution de ces poussées. Toutefois, dans certains formes sévères, le recours à la plasmaphérèse, aux immunoglobulines, et à la ventilation mécanique peut s'avérer nécessaire [20].

Scott, rapporte que le risque de mortalité maternelle est inversement proportionnel à la durée de la maladie, il est plus élevé durant la première année, et devient faible après sept ans d'évolution de la maladie [31].

Cette dégradation relativement habituelle et précoce a pu faire poser l'indication d'interruption thérapeutique de la grossesse, ceci apparaît abusif car l'arrêt de la grossesse n'entraîne pas d'amélioration immédiate et surtout la modification du traitement suffit à améliorer l'état maternel [14].

D'autre part, il existe un risque inhérent à l'utilisation d'anesthésique et au geste obstétrical. Par conséquent, on ne doit pratiquer une interruption thérapeutique de grossesse que dans

le cas d'une myasthénie déjà décompensée et sans anesthésie générale [59].

B- INFLUENCE DE LA MYASTHENIE SUR LA GROSSESSE

Dans notre série, la myasthénie n'a pas eu d'effet sur la grossesse puisqu'aucune fausse couche n'est survenue et toutes les patientes ont accouché à terme.

1. Fécondité et autorisation de la grossesse [59]

La fécondité des femmes myasthéniques est normale.

Si la myasthénie est bien équilibrée, la grossesse doit être autorisée sans restriction. Au contraire, la grossesse doit être déconseillée en cas d'atteinte myasthénique sévère.

2. Avortement [31,76,77]

La fréquence des avortements spontanés n'est pas plus élevée que dans la population générale.

Djelmis a rapporté 11 avortements dans une étude portant sur 69 grossesses chez des femmes myasthéniques soit 15,9%, mais sans rapport avec leur maladie.

L'avortement spontané est souvent suivi d'une rémission.

3. Accouchement prématuré et mortalité périnatale.

Ils paraissent limités, s'il existe un risque théorique d'accouchement prématuré la plupart des accouchements ont eu lieu à terme.

Batocchi, dans une étude sur 47 femmes myasthéniques n'a trouvé aucune grande prédominance de prématurité ou de bas poids de naissance dans sa série. Le taux de mortalité périnatale n'était pas sensiblement plus haut que la figure globale pour l'Italie [4].

Cependant, les données au sujet de la prématurité sont faibles et il n'y a aucune grande série dont on peut tirer des conclusions sûres au sujet de l'incidence réelle de la prématurité chez les femmes enceintes myasthéniques [42]

L'effet ocytotique des anti-cholinestérasiques est l'hypothèse la plus retenue dans l'état actuel des connaissances.

Il faut souligner que les bêta-mimétiques peuvent aggraver la myasthénie avec le risque d'arrêt respiratoire. Leur utilisation doit être récusée à l'avenir et ce d'autant que la réelle augmentation de la prématurité nous semble douteuse [14].

4. Pré-eclampsie

Certains auteurs retrouveraient une augmentation de la fréquence de la pré-eclampsie [6].

Cinq cas de pré-eclampsie chez des myasthéniques ont été décrits dont le premier en 1976.

Certains ont rapporté l'idée d'une prédisposition des femmes myasthéniques à la pré-eclampsie, voir d'une cause commune aux deux maladies, du fait du contexte d'auto-immunité retrouvé dans ces deux pathologies [10,75].

Ceci est actuellement battu en brèche par plusieurs constatations.

Tout d'abord, peu de cas sont décrits et il n'a pas été retrouvé de modification de l'incidence de la pré-eclampsie par la myasthénie. En second lieu, l'idée d'une cause commune est douteuse quand on remarque que la myasthénie tend à s'aggraver au cours du premier trimestre alors que la pré-eclampsie n'apparaît qu'au troisième trimestre. Enfin, nous savons que la corticothérapie améliore nettement la myasthénie alors qu'elle aggrave la pré-eclampsie.

Dans tous les cas décrits, la difficulté a été de différencier une poussée myasthénique d'une poussée pré-eclamptique. En effet, la triade classique de pré-eclampsie et dans ces cas, compliquée d'une détresse respiratoire difficilement attribuable à l'une ou à l'autre maladie. On devra donc s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une crise cholinergique, ensuite réaliser un test au tensilon, puis enfin effectuer une radiographie du thorax afin d'éliminer un trouble de

ventilation, en l'occurrence une infection ou une atélectasie qu'il faut craindre en cas d'hypoventilation liés à une myasthénie.

La prise en charge de ces situations s'avère donc difficile car les anticholinestérasiques ne suffisent pas généralement à contrôler une crise myasthénique et il faudrait donc avoir recours aux corticoïdes lesquelles risquent d'aggraver la pré-eclampsie. De plus, le sulfate de magnésium est contre-indiqué car il entraîne des crises non réactives, voire une myasthénie pharmacologique. On prescrira donc des sédatifs narcotiques ou bien des tranquillisants, aux doses efficaces les plus faibles possibles [3].

Enfin, le traitement par bêtabloquant est également contre-indiqué en cas de myasthénie.

Le tableau de pré-eclampsie sévère, impose souvent la réalisation d'une césarienne, qui on le sait, est à haut risque en cas de myasthénie. La péridurale est souhaitable à condition qu'il n'y ait pas de thrombopénie. Sinon, on pratiquera une césarienne sous anesthésie avec intubation.

L'association myasthénie-pré-eclampsie est donc une situation à risque maternel et fœtal, nécessitant une prise en charge particulière en unité spécialisée [59].

5. Rupture prématurée des membranes [17,50]

Ce risque est plus fréquemment rapporté chez les patientes myasthéniques ainsi que chez celles avec d'autres maladies auto-immunes.

Hoff, dans une étude s'étalant sur 43 ans de 1976 à 2000 et portant sur 127 grossesses chez des femmes myasthéniques a rapporté une rupture prématurée de la membrane chez 5,5 % de ses patientes contre 1,7 % chez un groupe de référence.

L'étiologie de cette rupture n'est pas bien élucidée, et semble due à certains médicaments, essentiellement les corticoïdes ou attribué aux processus pathologiques propres de la maladie.

La pyridostigmine ne semble pas accroître l'incidence de cette complication.

La rupture prématurée des membranes prédispose à un risque élevé d'infection, notamment amniotique, ce qui peut mettre en jeu le pronostic maternel et fœtal.

La survenue de cette complication impose l'hospitalisation, le repos, et au besoin une antibiothérapie. Dans certains cas, le déclenchement du travail s'avère nécessaire.

6. Autres

Quelques cas d'hydramnios ont été observés et rapportés à une diminution possible de la résorption du liquide amniotique, pouvant

être un facteur favorisant l'accouchement prématuré par une surdistension utérine [14.93].

C- TRAITEMENT DE LA MYASTHENIE AU COURS DE LA GROSSESSE

1. Mesures générales

Avant la planification de la grossesse, les femmes myasthéniques doivent être informées quant à la gestion de leur traitement durant la grossesse, ainsi que les possibilités d'exacerbation de la maladie et les risques fœtaux éventuels.

La femme myasthénique enceinte doit être éduquée à abaisser son activité journalière. Une mise en garde particulière est réservée à son alimentation qui doit être équilibrée et contenir des aliments riches en potassium ; une hypokaliémie est associée à une fatigue musculaire générale [84].

De nombreuses thérapeutiques peuvent déclencher une crise myasthénique, il est impératif de respecter les contre-indications, et la liste doit être présente dans le dossier des malades de façon à éviter tout accident (tableau VI) [20].

**Tableau VI : Médicaments contre-indiqués en cas de myasthénie
d'après Fennel et al(J)**

	Contre indication formelle	Contre indication relative	Contre indication partielle
Antibiotiques	Aminosides parentéraux. PolymixinesBet E. Colistine. Cyclines.	Aminosides et polymixines extra parentéraux. Thyrothricine Bacitracine <u>Cyclines per OS et IM</u>	
Médicaments du SNC	Triméthadione	Diphénylhydantoïne Chloropromazine Lithium	
Anesthésie			Curarisant dépolarisant et non dépolarisant Anesthésiques volatils Barbituriques IV Kétamine propanadil
Médicaments du système cardio-vasculaire	Quinidine Procainamide Beta-bloquants Inhibiteurs calciques		
divers	d-pénicillamine quinine magnésium IV dantroiéne	Chloroquine Magnésium per OS Beta-mimétiques	

2. Anticholinesterasiques

Peuvent être utilisés en toute sécurité durant la grossesse. Ils ne doivent pas être interrompus même et surtout pendant le travail [74].

Les patientes présentant des formes modérées de la maladie peuvent être stabilisées par l'utilisation des anticholinestérasiques seuls.

Ils ne présentent pas de pouvoir tératogène. Un seul cas d'hypertrophie musculaire du tube digestif a été observé chez un nouveau-né dont la mère avait reçu de fortes doses de prostigmine pendant la grossesse. Cet enfant, décédé rapidement, présentait une hypertrophie considérable des fibres circulaires de la musculature au niveau de l'œsophage, du pylore et du rectum [14]. Cet effet est dû à la stimulation parasympathique prolongée, consécutive à l'action muscarinique de l'acétylcholine potentialisée par la néostigmine [4].

L'expansion volumique et le retard de vidange gastrique associés à la grossesse, sont responsables de l'augmentation des besoins en dose de médicaments. Ceci peut être assuré d'abord, par un raccourcissement de l'intervalle entre les prises, et en cas d'échec, le dosage devrait être augmenté avec précaution pour éviter les effets secondaires [8,81,86].

Les anticholinestérasiques sont ocytociques, mais passent peu la barrière placentaire. En cours du travail, leur administration parentérale semble préférable afin d'éviter la mauvaise résorption propre à cette période [14,20].

3. Corticoïdes

Le maintien d'une corticothérapie pendant la grossesse est discuté. Actuellement, la majorité des auteurs la poursuivent à dose minimale efficace [86].

Le traitement avec des corticoïdes présente un faible risque tératogène au fœtus ; seulement une légère augmentation de l'incidence de division palatine a été rapportée [4].

La corticothérapie préconisée pour une maturation pulmonaire fœtal est déconseillée [3].

4. Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont tératogènes et sont contre-indiqués pendant la grossesse [20,68,92].

5. Plasmaphérèses-immunoglobulines

L'utilisation de la plasmaphérèse lors de la grossesse a été rapportée avec une évolution satisfaisante. Pour certains, elle

pourrait s'envisager lorsque de forts taux maternels d'anticorps font présager la possibilité d'apparition de myasthénie néonatale [58].

Cependant, théoriquement la plasmaphérèse peut provoquer un accouchement prématuré en raison des grandes perturbations hormonales qu'elle peut entraîner [4]

La grossesse ne semble pas être un empêchement à l'utilisation des immunoglobulines [4].

6. Thymectomie

Les indications de la thymectomie lors de la grossesse restent rares [65];

Dans la littérature, les poussées semblent plus fréquentes chez les patientes n'ayant pas eu de thymectomie, mais l'efficacité de ce traitement n'est pas prouvée par des études contrôlées. De plus, la thymectomie ne semble pas influencer la survenue de la myasthénie néonatale [74].

D'autres, estiment que la thymectomie doit être pratiquée avant la planification de la grossesse [90].

D- SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE

La prise en charge de ces patientes doit être rigoureuse. On recommande un suivi dans un centre de niveau 3 à cause du risque de crise myasthénique et du risque de myasthénie néonatale.

Une consultation tous les 15 jours durant les deux premiers trimestres et toutes les semaines durant le troisième trimestre est obligatoire. Une surveillance échographique particulière n'est pas recommandée, l'évaluation par les échographies systématiques et les mouvements actifs fœtaux est suffisante. Une échographie au troisième trimestre est souhaitable y compris dans les pays ne la pratiquant pas de façon systématique afin d'éliminer un syndrome d'immobilisme fœtal.

Un dosage des anticorps doit être fait au troisième trimestre. Il peut être un élément de surveillance particulière du nouveau-né s'ils sont très élevés [74].

E- MODALITES DE L'ACCOUCHEMENT AU COURS DE LA MYASTHENIE

1. Marche 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 nicotiniques alors que ceux du muscle lisse sont muscariniques [74]. Les contractions suivent donc une cinétique normale et la durée du travail est normale [20,8].

Le travail peut même être raccourci du fait de la relaxation générale, et relativement moins douloureux que chez les femmes saines [14].

2. Expulsion

La voie basse est la méthode de référence et la programmation de l'accouchement par déclenchement permet d'accroître la sécurité ; par la présence d'une équipe multidisciplinaire [19,20].

Chez la myasthénique les efforts expulsifs sont souvent inefficaces car ils mettent en jeu la musculature striée[20]. En effet, la présence de muscle strié au niveau de la sangle abdominale et du muscle releveur de l'anus a comme conséquence que la deuxième étape du travail soit prolongée parce qu'ils ne peuvent pas employer la pression abdominale et donc faciliter la rotation interne du fœtus [41.94].

Aussi, la fatigue peut favoriser une décompensation de la pathologie sous jacente. Ainsi l'emploi préventif des manœuvres instrumentales est recommandé [20]. Mais ceci, ne saurait conclure à une utilisation systématique des extractions instrumentales, et l'accouchement pourra être envisagé naturellement par expulsion spontanée [41].

La césarienne n'est pratiquée qu'en cas d'indication obstétricale. En effet, Elle comporte des risques comme les complications post-chirurgicales ou la nécessité fréquente d'anesthésie générale. En effet, 43% de césariennes s'accompagnent de poussées sévères du fait de stress, de la fatigue, des drogues anesthésiques, de l'arrêt du traitement ou des douleurs post-opératoires [31].

Hoff et autres, ont rapporté les résultats d'une étude cohorte rétrospective en Norvège. La population d'étude s'est composée de 127 naissances de mères myasthéniques comparées à un groupe de référence de 1.9 millions naissances de mères saines. Ils ont conclu que MG est associée à un plus grand risque de complications pendant l'accouchement [50].

La surveillance doit être portée plus particulièrement sur les signes cliniques de détresse respiratoire et de myasthénie, ainsi que sur la saturation en oxygène du sang maternel.

Il est nécessaire, de disposer d'un matériel d'assistance respiratoire et le traitement anticholinestérasique sera administré par voie intraveineuse [59].

II- MODALITES D'ANALGESIE LORS DE L'ACCOUCHEMENT

Lors de l'accouchement l'analgésie peut poser des problèmes en raison de la contre indication de nombreux médicaments anesthésiques.

A- MEDICAMENTS D'ANESTHESIE.

1. Anesthésiques locaux

Ils se comportent tous comme des agents bloquants des canaux ioniques rapides déprimant donc la propagation de l'influx nerveux.

De plus, ils diminuent la libération de l'acétylcholine, la sensibilité de la membrane post synaptique et l'excitabilité de la membrane de la cellule musculaire [62].

Les anesthésiques locaux augmentent le bloc neuromusculaire de tous les curares non dépolarisants et semblent capables de diminuer la transmission neuromusculaire au cours la myasthénie [62]

Il n'y a aucune évidence clinique que les patientes myasthéniques soient plus sensibles que le sont les patientes normales aux anesthésiques locaux [36].

Les anesthésiques locaux amides (ropivacaine, mepivacaine, bupivacaine, xylocaine) pourraient théoriquement être de meilleur choix parce qu'ils sont éliminés par métabolisme hépatique [36,61].

L'emploi d'anesthésiques locaux à fonction ester (2-chloroprocaine, procaine) est déconseillé en présence d'anticholinestérasique. leur métabolisme par les pseudochoolinestérases plasmatiques est alors perturbé entraînant une prolongation de l'effet et un risque de toxicité accrue (14).

2. Anesthésiques inhalés

Les anesthésiques volatiles halogénés restent les agents d'entretien les plus utilisés, mais ils ont un effet propre sur la transmission neuromusculaire en potentialisant l'effet des curares non dépolarisants (plus grande sensibilité) [25].

Ils se comportent comme des agents bloquants non dépolarisants et exercent un effet dépresseur sur le fonctionnement de la membrane post synaptique. Chez la myasthénique, ils procurent une myorésolution acceptable pour la plupart des actes chirurgicaux[62].

Sevoflurane est l'agent de choix pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie, ceci est dû à ses propriétés physiques qui lui procurent une faible solubilité [33].

Le protoxyde d'azote n'a aucun effet documenté sur la transmission neuromusculaire et peut être utilisé sans précautions chez la myasthénique [62].

3. Agents hypnotiques, benzodiazépines, morphiniques et neuroleptiques [35,62,66].

Les barbituriques provoquent peu de modifications chez les myasthéniques. En fait, on a pu démontrer que ces agents augmentent la quantité d'acétylcholine libérée au niveau pré synaptique, mais diminuent la sensibilité de la membrane post synaptique. Ces deux effets opposés s'équilibrent et aucune modification n'est habituellement observée.

L'étomidate semble avoir les mêmes effets que les barbituriques sur les deux versants de la transmission neuromusculaire.

La kétamine entraîne une aggravation du bloc neuromusculaire par désensibilisation de la membrane post synaptique. Son effet va plutôt dans le sens d'une aggravation du bloc neuromusculaire, et il serait préférable de l'éviter chez la myasthénique.

Le propofol est devenu le produit de choix pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie dans le cadre particulier de la myasthénie même s'il n'y a pas d'études contrôlées démontrant son bénéfice. Mais il n'a pas d'AMM en obstétrique.

Les morphinomimétiques aux doses habituelles, n'interfèrent pas avec la transmission neuromusculaire et peuvent être employés sans risque lors de l'anesthésie d'une myasthénique.

Le dropéridol (droleptan®) n'a pas d'effet documenté sur la transmission neuromusculaire. Les phénothiazines entraînent une désensibilisation de la membrane post synaptique.

Les benzodiazépines restent très redoutables lors de la myasthénie, certains auteurs les contre-indiquent formellement. Cette exclusion est cependant excessive car leur action au niveau de la jonction neuromusculaire est modeste et s'apparente à celle des barbituriques. Ce sont les propriétés myorelaxantes des benzodiazépiniques qui ont pu être utilisées chez la myasthénique avec prudence en diminuant les doses.

4. Curares

Ce sont les curares dont l'utilisation est la plus délicate.

Le mécanisme physiopathologique de la myasthénie explique les modifications observées lors de l'utilisation des curares, puisque le site d'action de ces produits et celui-la même où se situe l'anomalie [1].

De leur usage adapté dépend la possibilité de restaurer rapidement une ventilation autonome efficace en fin d'anesthésie.

Il ne faut pas méconnaître les facteurs associés qui potentialisent l'effet des curares ; l'hypothermie, l'acidose, une dyskaliémie, insuffisance rénale ou hépatique, traitement intercurrent ayant un effet propre sur la transmission neuromusculaire [78].

4.1. Curares non dépolarisants

Il existe une augmentation significative de la sensibilité à ces produits, réduisant ainsi les besoins en période peropératoire [43,60].

Une réduction de 5 à 75% des doses usuelles est habituelle. En effet, la diminution quantitative et qualitative du nombre de récepteurs de l'acétylcholine explique qu'une faible dose suffit pour obtenir une curarisation complète.

Le pancuronium, à la dose de 0,005 à 0,001mg/kg, permet d'obtenir 95% de bloc pour une durée d'action comparable par rapport aux patientes non myasthéniques [62]. Cependant sa longue durée d'action limite son utilisation.

Le vécuronium, à la dose moyenne de 43ug/kg (37-59ug/kg) permet d'avoir 90% de bloc pour une durée de curarisation supérieure à celle obtenue chez les patientes indemnes [69].

Dans une étude portant sur 11 myasthéniques, on a pu montrer que la sensibilité des patientes au vécuronium est proportionnelle au taux d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine [48].

L'atracurium, doit être utilisé à une dose 20 à 30% de la posologie habituelle [21]. A la dose de 0,1mg/kg on obtient un bloc neuromusculaire allant de 67 à 95% selon les études [62].

L'atracurium semble l'un des curares les plus adaptés chez la myasthénique [21,60].

Dans tous les cas d'utilisation de curares non dépolarisants chez la myasthénique, la décurarisation par prostigmine et atropine est possible voir souhaitable. Ces règles d'utilisation s'entendent en dehors de l'utilisation de substances dépressives comme les halogénés par exemple [62].

4.2. Curares dépolarisants [62.82]

Chez les myasthéniques, il existerait une résistance aux agents dépolarisants qui agissent par action agoniste, ceci est probablement dû à la perte des récepteurs car ces agents provoquent un bloc neuromusculaire par action agoniste, ce qui explique la nécessité de doses plus importantes que chez les sujets normaux.

La succinylcholine provoque une hyperkaliémie suffisante pour entraîner un arrêt cardiaque.

En effet, des études électromyographiques ont montré que la réponse à la succinylcholine au cours de la myasthénie était difficile à prévoir, que celle-ci soit traitée ou non. Pour ces raisons, la majorité des auteurs préfèrent s'abstenir d'utiliser la succinylcholine en cours de la myasthénie.

4.3. Monitoring de la curarisation

Quelle que soit la gravité de la maladie, la réponse aux curares non dépolarisants peut être anticipée en évaluant la réponse musculaire de l'adducteur du pouce après train-de-quatre au niveau du nerf cubital [27].

L'utilisation d'un monitoring clinique de la curarisation est indispensable pour éviter tout surdosage ayant pour conséquence une curarisation prolongée et donc la nécessité d'une ventilation postopératoire néfaste dans ce contexte de maladie neuromusculaire.

Le monitoring neuromusculaire est installé à l'adducteur du pouce (AP) et à l'orbiculaire de l'œil (OO) [36].

Une instabilité du statut musculaire peut apparaître lors de l'arrêt du traitement chez une myasthénique notamment après chirurgie abdominale. Dans ce contexte, il faut recommander la triple association suivante :

- la double titration des curares.
- monitoring qui permet de définir le muscle le plus sensible (AP pour une myasthénie sévère, OO pour une myasthénie responsable de diplopie uniquement).
- mesure du T4/T1 à l'AP avant l'anesthésie, que s'il est supérieur à 0,9 indique une sensibilité quasi normale aux curares non dépolarisants [28].

B- PERIODE PRE-OPERATOIRE

La consultation d'anesthésie obstétricale est réalisée autour de la 33^{ème} SA et permet de faire le point sur la pathologie, de définir une stratégie de prise en charge adaptée, et d'élargir la coopération interdisciplinaire établie entre obstétricien, neurologue et anesthésiste [19,20].

1. Bilan [60,78]

L'examen clinique doit particulièrement rechercher des troubles ventilatoires et/ou de la déglutition et évaluer le scoring musculaire. Au terme du bilan, la malade est classée dans un des stades de gravité de la maladie.

Le statut respiratoire de ces patientes doit être évalué de manière systématique étant donnée que la myasthénie affecte les muscles inspiratoires et expiratoires.

La radio du thorax de face et de profil doit rechercher des signes d'atélectasie ou d'affection pulmonaire et insister en cas de thymome sur l'éventuelle compression trachéale pouvant être mortelle au moment de l'induction de l'anesthésie générale.

Une attention particulière doit être réservée à l'examen cardiovasculaire étant donné la fréquence des troubles de conduction et de rythme (bradycardie, fibrillation auriculaire) observés chez ces patients. Des cas de myocardites peuvent également s'observer chez ces patientes pouvant être en rapport avec d'autres affections auto-immunes associées, ou dus à la myasthénie elle-même. Toute anomalie clinique devrait imposer la réalisation d'examens complémentaires (ECG, échocoeur).

La recherche d'une pathologie auto-immune est nécessaire vu la fréquente association de la myasthénie à des maladies auto-immunes (incidence de 10%), notamment l'hypothyroïdie, le lupus érythémateux aigu disséminé, et une polyarthrite rhumatoïde.

La stabilisation préalable de ces désordres s'avère nécessaire vu le risque éventuelle d'intubation difficile ou de décompensation respiratoire qu'ils peuvent engendrer.

La recherche de troubles hydroélectrolytiques doit être systématique notamment en cas de traitement immunosuppresseur.

Le reste du bilan doit rechercher les troubles d'hémostase, les anomalies du bilan hépatique et rénal. En cas d'anesthésie antérieure, il faut se renseigner sur son déroulement.

2. Médicaments proscrits en période péri-opératoire.

La période péri-opératoire peut amener à prescrire des médicaments qui ne font pas partie du traitement habituel de la patiente. Certains sont susceptibles d'aggraver le syndrome myasthénique par leurs effets sur la transmission neuromusculaire et il est important d'en connaître les principaux (voir tableau VI)

3. Gestion du traitement médical [60,61]

La gestion pré-opératoire du traitement des myasthéniques est influencée par la procédure chirurgicale, les préférences des chirurgiens et des anesthésistes.

Certains choisissent d'arrêter les anticholinéserasiques le matin, pour minimiser le besoin de décontractant musculaire, tandis

que d'autres continuent leur utilisation pour l'appui psychologique de la patiente.

Si la patiente est mal contrôlée ou ayant une capacité vitale inférieure à 2L, une plasmaphérèse peut être envisagée en pré-opératoire.

4. Choix de la méthode anesthésique et analgésique.

4.1. La péridurale.[19,20,59]

La myasthénie est une indication médicale à la péridurale, 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 rend l'utilisation d'extraction instrumentale possible à l'expulsion. De plus elle évite la prise d'antalgique systémique potentiellement dépressur.

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.

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.

Ceci implique une surveillance particulière dans la mesure où un bloc moteur étendu risque d'interférer avec la mécanique ventilatoire, et donc d'entraîner la décompensation d'un état respiratoire préalablement altéré.

4.2. La césarienne[55,59,70,82]

La césarienne n'est pratiquée qu'en cas d'indication obstétricale.

En effet, 43% d'entre-elles s'accompagnent de poussées sévères du fait du stress, de la fatigue, des drogues anesthésiques, de l'arrêt du traitement, de la douleur post-opératoire.

L'anesthésie générale avec intubation endotrachéale est la méthode la plus appropriée en cas de myasthénie avec atteinte bulbaire ou de décompensation respiratoire. Elle assure une protection des voies respiratoires et une ventilation adéquate.

L'utilisation combinée de l'anesthésie générale et d'une analgésie péridurale pour le contrôle de la douleur post-opératoire a été proposée avec succès.

C- PERIODE PER-OPERATOIRE

1. Installation et monitoring

La patiente est installée en décubitus dorsal, une sonde urinaire et une sonde gastrique sont mises en place.

Ces patientes présentent un risque élevé d'inhalation, dû à la possible atteinte de la musculature oropharyngée, ce qui nécessite l'administration de citrate de sodium, de médicaments prokinétiques (métoclopramide) et anti-H2 [60,66].

Le monitoring fait appel à la mise en place d'un électrocardioscope, un sphyngomanomètre automatique pour la mesure de la pression artérielle, un oxymètre de pouls pour surveiller la saturation en oxygène (SPO2) et un capnographe pour mesurer la fraction en CO2. Si une curarisation est envisagée, un monitoring de la curarisation est obligatoire [23].

2. Déroulement de l'anesthésie

Nous rapportons l'étude de dix cas de patientes myasthéniques enceintes qui est à notre connaissance la série la plus importante décrivant les résultats anesthésiques pour l'accouchement dans ce contexte particulier (tableau VII et VIII) [19,20]

Tableau VII : Méthode d'analgésie utilisée pour le travail

patiente	Indication de l'analgésie	technique	Bolus initial péri-dural(ml)	Entretien ou complément	Bloc moteur (0-3)niveau sensitif
1	Analgésie précoce	APD	16	Bupivacaine0,08%SAP=V15 Sufentanil0,5ug/ml	0 T10/T10
2	Analgésie précoce	RPC	15	Rachianesthésie : Bupivacaine1mg/ Sufentanil5ug Péridurale Bupivacaine0,125%SAP=V12 Sufentanil0,5ug/ml A l'expulsion :lidocaine 1,5% 5ml	
4	Déclenchement	APD	15	Bupivacaine0,08%SAP=V12 Sufentanil0,5ug/ml	0 T11/T11
5	Déclenchement	APD	15	Bupivacaine0,08%SAP=V12 Sufentanil0,5ug/ml	0 T10/T10
6a	Déclenchement	APD	20	Bupivacaine0,125%SAP=V11 Sufentanil0,5ug/ml	0 T10/T10
7	Pas d'analgésie				
8a	Déclenchement	APD	18	Bupivacaine0,08%SAP=V13 Sufentanil0,5ug/ml	0 T9/T9
9	Déclenchement	APD	16	Bupivacaine0,1%SAP=V14 Sufentanil0,5ug/ml	0 T9/T9
10	Déclenchement	APD	17	Bupivacaine0,08%SAP=V12 Sufentanil0,5ug/ml	0 T9/T9

APD ;anesthésie péri-durale.RPC ;rachianesthésie-péridurale combinée.SAP ;perfusion continue par seringue autopousseuse.a :indique que la patiente a bénéficié d'une analgésie et d'une anesthésie.b :le bloc moteur et le niveau sensitif ont été évalués 15 minutes après la fin de la première injection.

Tableau VIII : Méthode de l'analgésie utilisés pour la césarienne.

patiente	indication	technique	Bolus initial	Bloc moteur(0-3) niveau sensitif
3	Placenta praevia(césarienne programmé pour risque hémorragique)	RPC	Bupivacaine5mg Morphine100ug Sufentanil2,5ug	3 T4/T6
6	Stagnation du travail	APD	Lidocaine 2% 20ml	3 T4/T4
8	Stagnation du travail	APD	Lidocaine 2% 20ml	3 T4/T4

2.1. Induction

Le choix de l'anesthésie générale impose l'utilisation d'anesthésiques par voie intraveineuse ou inhalée.

La préoxygénation est indispensable chez la femme enceinte à terme, chez laquelle l'apnée lors de l'induction de l'anesthésie générale produit une hypoxémie plus rapide et plus profonde qu'en dehors de la grossesse[52].

L'usage de médicaments conventionnels d'induction (etomidate 0.15 à 0.3mg/kg, thiopental 3 à 5mg/kg. methohexital 1.25 à 1.5mg/kg ou propofol 1.5 à 2mg/kg) est standard [36].

Une fois la malade endormie et les masséters relâchés, on tente de visualiser les cordes vocales. Un complément d'anesthésie locale par pulvérisation permet, dans presque tous les cas, une intubation

facile. En cas de difficulté, on peut approfondir l'anesthésie ou s'aider d'une petite dose de curare [62].

En pratique la question est de nécessité : est-ce que les curares sont nécessaires pour faciliter l'intubation et assurer une myorelaxation acceptable ?

La plus part des auteurs préfèrent éviter les curares et utiliser des agents inhalés, qui se sont révélés efficaces pour faciliter l'intubation trachéale et fournir une myorelaxation acceptable. En plus, du fait de leur élimination rapide, ces agents permettent à la transmission neuromusculaire de récupérer son fonctionnement normal à la fin de la chirurgie [61,66].

En théorie, desflurane et sevoflurane peuvent offrir quelques avantages grâce à leur faible solubilité dans le sang. Sevoflurane est probablement supérieur au desflurane du fait de la faible irritation de la muqueuse des voies aériennes lors de son inhalation [61].

2.2. L'entretien

Les halogénés, le protoxyde d'azote, le dropéridol et les morphiniques utilisés à des doses inférieures à celles des sujets normaux permettent sans difficulté de conduire l'anesthésie [60,61].

Les anesthésiques volatiles halogénés restent les agents d'entretien les plus utilisés. Dans le cas de la myasthénie, les agents halogénés amputent les propriétés mécaniques du muscle. Ainsi,

pour une CAM (concentration alvéolaire minimale) d'halothane ou d'isoflurane, une réduction de 50% de la valeur de twich simple et une fatigue au train-de-quatre sont observés. Les agents halogénés ont donc des effets sur la transmission neuromusculaire plus marqués dans la myasthénie, l'utilisation de curare en association semble donc inappropriée [78].

Le propofol (diprivan), n'ayant pas ces inconvénients, est devenu le produit de choix pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie dans le contexte particulier de la myasthénie [9,78]

Une curarisation est rarement nécessaire, le relâchement musculaire pourrait être obtenu par les halogénés. Autrement, sous couvert du monitoring, un curare non dépolarisant peut être utilisé [62].

En raison de la durée moyenne d'une césarienne, les curares d'action intermédiaire, tels que le vécuronium ou l'atracurium semblent les plus adaptés [52].

L'analgésie est très bénéfique et l'anesthésie locorégionale utilisant des concentrations faibles d'anesthésiques locaux est recommandée.

Dans la série de Benhamou(voir tableau VII), l'utilisation d'une dose minimale de bupivacaine renforcée par un morphinique (sufentanil) était la méthode de choix.

La ropivacaine était utilisée dans le cas le plus récent de cette série [19,20]. La ropivacaine pourrait dans l'avenir remplacer la bupivacaine, la toxicité cardiaque de la bupivacaine est exacerbée au cours de la grossesse pour plusieurs raisons[52];

- le taux plasmatique d'alpha-glyco-proteine acide (protéine liant dans le plasma la bupivacaine) est réduit chez la femme enceinte: il en résulte, à concentration plasmatique totale identique, une augmentation du taux de bupivacaine libre qui exerce alors une toxicité accrue.
- la progestérone potentialise la toxicité myocardique de la bupivacaine.

La ropivacaine possède un taux de liaison protéique plasmatique aussi élevé que la bupivacaine (supérieur ou égale à 90%) et ces deux molécules engendrent un bloc sensitif de durée et de qualité identique. La toxicité myocardique de la ropivacaine est inférieure à celle de la bupivacaine et n'est pas accrue chez la femme enceinte, le bloc moteur quelle engendre semble limité.

Cependant, la grossesse modifie la pharmacocinétique de la ropivacaine, il en résulte des concentrations plasmatiques totales plus élevées qu'en dehors de la grossesse, une attention particulière reste nécessaire si la ropivacaine est utilisée en situation obstétricale.

Par voie péridurale, l'association d'un morphinique permet d'utiliser un anesthésique local à plus faible concentration (en l'occurrence bupivacaine) tout en maintenant la même qualité d'analgésie. L'adjonction de sufentanyl ou de fentanyl permet donc, pour une analgésie identique, de réduire les doses de bupivacaine et permettre d'assurer un bloc moteur réduit. Ceci présente une amélioration significative du confort maternel et pourrait jouer un rôle obstétrical favorable. L'hypotonie musculaire pelvienne étant minimisée, la mécanique obstétricale du second stade s'en trouve améliorée [52].

Dans tous les cas, les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec un morphinique liposoluble pour permettre l'utilisation à de faibles concentrations [20].

Les solutions adrénalinées et l'emploi de clonidine sont à proscrire car les agents alpha-2 agonistes potentialisent le bloc moteur induit par les anesthésiques locaux [19,20].

GOKCEN a rapporté l'utilisation de thiopental 5mg/kg avec rocuronium 0.25mg/kg pour l'induction chez une myasthénique pour césarienne. L'entretien a été assuré par oxygène, protoxyde d'azote, sevoflurane 2% [43].

En cas d'anesthésie locorégionale, il est indispensable de mesurer la capacité vitale à l'aide d'un spiromètre. Une baisse progressive de trois mesures consécutives indique une fatigabilité, une dose d'anticholinéserasiques par voie IM peut être envisagée,

mais au moindre doute c'est une intubation trachéale et une ventilation contrôlée qu'il faut pratiquer [62]

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 [19]

Principales recommandation de l'anesthésie chez la myasthénique [78] :

- Anesthésie locorégionale si possible.
- Si une anesthésie générale est indispensable, éviter les curares et les agents halogénés.
- Si les curares sont indispensables, utilisation impérative d'un monitoring de la curarisation. Le choix se porte sur les curares de durée intermédiaire (atracurium, vécoronium).
- Après la chirurgie, monitoring de la ventilation et titration des anticholinéserasiques en fonction des données du monitoring de la curarisation. Au moindre doute remettre la patiente en ventilation contrôlée.
- Eviter les facteurs potentialisant le bloc neuromusculaire : médicaments (aminosides, quinidiniques), hypothermie, désordres métaboliques (acidoses, dyskaliémie).

D- PERIODE POST-OPERATOIRE

La prise en charge postopératoire de la patiente myasthénique se conçoit dans le cadre ou à proximité d'une unité de soins intensifs [36]. La patiente et les membres de sa famille doivent être informés de la possibilité d'institution d'une assistance respiratoire pour les y préparer psychiquement.

Certains préconisent de conserver l'indication de la réanimation pour les patientes les plus graves (stade 3et4) et/ou mal équilibrées [20].

Ici aussi, un contrôle des facteurs aggravants doit être effectué ; analgésie adéquate, indication large de kinésithérapie respiratoire et une prescription adaptée d'antibiotiques. [20]

Pour beaucoup d'équipes l'extubation en cas d'anesthésie générale se fait en salle de réveil ou de réanimation dans les 30mn à 2 heures suivant l'acte opératoire, lorsque les critères d'extubation valables pour n'importe quel type de malade sont remplis ; réchauffement, conscience normale, spirométrie satisfaisante, force musculaire correcte, gaz du sang normaux [62].

Les scores prédictifs de ventilation post-opératoire, en particulier celui établi par LEVENTHAL (tableau IX), ne doivent représenter qu'un élément indicatif, dans la mesure où l'étude est rétrospective et porte sur un type particulier d'abord chirurgical. La décision repose donc sur l'appréciation de chaque cas [34].

Tableau IX : facteurs prédictifs de la ventilation artificielle contrôlée selon Levental

Critères	Score
Durée d'évolution 6ans	12
Antécédant d'insuffisance respiratoire chronique	10
Pyridostigmine(equivalent) 750mg/j	8
Capacité vitale < 2,9 L	4
Total maximal	34

score < 10 : extubation immédiate.
entre 10 et 12 : zone d'incertitude .
score 12 : ventilation artificielle de principe.

III- POST PARTUM

A- SURVEILLANCE

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% [19,20].

Ces aggravations sont soudaines et dangereuses pouvant conduire au décès maternel. Celles-ci peuvent être dues à des crises cholinergiques (intoxications par les anticholinestérasiques), des crises non réactives ou des aggravations de la myasthénie parfois tardives après l'accouchement.

Les aggravations puerpérales pourraient s'expliquer par la fatigue occasionnée par les soins du nouveau-né, ce qui justifie la prescription systématique de repos, d'aide maternelle et une vigilance prolongée dans l'équilibre thérapeutique [14].

Tableau X : Evolution de la myasthénie en post partum.

	Plauche[76]	Plauche[77]	Djelmis[31]	Pitié[14]
Totaux	314 cas	322 cas	69 cas	8 cas
Aggravation	96cas (30.6%)	30%	11 cas 15.9%	1 cas
Décès	9 cas (3.4%)	0 cas	0 cas	0 cas
amélioration		29 %	17 cas 24,6%	

B- ALLAITEMENT

Il est admis que les anticorps anti-RAch passent dans le lait maternel, ainsi que les médicaments anticholinéserasiques, alors que les corticoïdes et Imurel® n'y passent qu'en faible proportion.

Par ailleurs, il n'y a pas de modification de l'évolution de la myasthénie maternelle du fait de l'allaitement. Ce dernier est donc autorisé si la myasthénie est en rémission avec un taux d'anticorps faible et si le traitement suivi passe peu dans le lait. En revanche, un taux élevé d'anticorps chez une femme en poussée myasthénique et nécessitant un traitement lourd, contre-indique l'allaitement maternel [59].

IV- EFFETS DE LA MYASTHENIE SUR LE FŒTUS ET LE NOUVEAU-NE

A- ATTEINTE FŒTALE [59]

Elle est rapportée au passage transplacentaire des AC anti-RAch maternels. Entraînant une atteinte neuromusculaire fœtale. Cette atteinte est beaucoup moins fréquente que la myasthénie néonatale (seulement 13 cas décrits).

L'atteinte se traduit par une immobilité fœtale, entraînant une arthrogrypose, une scoliose, une hypoplasie pulmonaire, une faiblesse diaphragmatique et un hydramnios.

Le pronostic est sombre, puisque sur les 13 cas décrits, on a observé 6 morts in utero, 2 morts néonatales et 5 évolutions favorables après détresse respiratoire prolongée avec séquelle (diplégie faciale).

De plus, le pronostic des grossesses ultérieures chez ces femmes est aussi sombre, car sur les 13 cas décrits, aucun n'a donné naissance à un enfant normal par la suite. Cette récurrence de 100% dans les formes sévères incite donc à la plus grande réserve lors du désir d'une nouvelle grossesse et justifie une surveillance accrue.

Cependant, Carr et coll, ont publié en 1991 le cas prometteur d'une femme myasthénique dont les deux premières grossesses furent marqués par des morts néonatales avec arthrogrypose. La troisième grossesse a bénéficiée d'une corticothérapie associée a la plasmaphérèse. Il semble que la mobilité fœtale ait suivi les variations du taux maternel d'AC anti-Rach. Mais surtout, le nouveau-né ne présentait aucun signe d'arthrogrypose ;il a seulement présenté une myasthénie néonatale nécessitant des soins pendant 5 jours.

Cette observation, qui doit être confirmée par d'autres publications, propose un schéma thérapeutique intéressant, bien que lourd (plasmaphérèse).

B- HYPOTROPHIE

Les hypotrophies sont fréquentes, quel que soit le terme de la naissance. 20 à 35% des grossesses sont compliquées de retard de croissance intra-utérine.[14]

C- ARTHROGRYPOSE

Certains auteurs ont décrit des cas d'immobilisme fœtal et d'arthrogrypose en rapport entre la maladie maternelle et fœtale (Tableau XI) [63].

Bien que c'est une rare cause d'arthrogrypose, les AC anti-RAch doivent être recherchés car les thérapeutiques disponibles peuvent conduire à des issues de grossesse favorables [74].

Tableau XI: Revue des différents cas publiés d'arthrogrypose associée à une myasthénie maternelle[63]

auteurs	Nombre de cas	Atteinte fœtale	commentaire
Shepard[18]	2	Arthrogrypose multiple	MFIU
Holmes et al[18]	1	Arthrogrypose des 2 mains+hypoplasie pulmonaire	DNN
Smith et al[18]	1	Arthrogrypose des membres inférieurs	Vivant
Pastemark et al [18]	1	Arthrogrypose	Vivant
Eymard et al[18]	3	Arthrogrypose multiple	Hydramnios, vivant
Dultizky et al[18]	1	Arthrogrypose multiple Dymorphie cranio-faciale, cyphoscoliose, hypotonie, micrognatie.	Hydramnios, décédé à J37
Moutard-coudou et al[18]	3	Arthrogrypose des 2 mains+hypoplasie pulmonaire	Hydramnios,DNN
Carr et al[18]	2	hypoplasie pulmonaire arthrogrypose scoliose	Accouchement prématuré DNN
Stoll et al[87]	2	Arthrogrypose multiple	DNN Interruption de grossesse
Barnes et al[2]	4	Arthrogrypose multiple	3DNN vivant
Dinger et al[30]	1	Arthrogrypose hypotonie Détresse respiratoire	DNN
Buerton et al[11]	6	Arthrogrypose multiple	DNN
Mikou[63]	1	Arthrogrypose multiple+ hypoplasie pulmonaire	DNN

MFIU :mort fœtale in utero , DNN : Décès néonatal.

D- MYASTHENIE NEONATALE

Les syndromes myasthéniques du nouveau-né, témoignant d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire, se regroupent en deux catégories ; la myasthénie transitoire et les syndrome myasthénique congénitaux.

1. Myasthénie transitoire

1.1. Epidémiologie

Camus et Clouard, retrouvent dans leur série une incidence de myasthénie néonatale de 50%. La littérature retrouve un plus faible taux 10 à 20%. [14]

A la différence de la myasthénie chez l'adulte, il n'y a pas de prédominance d'un sexe sur l'autre dans la survenue de la myasthénie néonatale.

1.2. Physiopathologie [5,74]

La myasthénie néonatale est due au passage transplacentaire des AC anti-RAch, dont la présence chez l'enfant ne dépasse pas trois semaines. Le délai d'apparition de la maladie néonatale est dû à la fois à l'élimination des drogues anti-cholinestérasiques et à la chute du taux d'alphafoetoprotéine (AFP).

Il a été démontré que l'AFP empêche la liaison de l'AC anti-Rach avec son ligand. 80% des nouveau-nés de mères myasthéniques ont des AC circulants alors qu'ils sont indemnes de signes neurologiques.

Eymard et al, dans une étude de 42 cas a montré qu'il existe une corrélation entre le taux maternel d'AC anti-Rach, et la survenue et la sévérité de la myasthénie néonatale. Cependant, il n'y a pas lien entre la sévérité de la maladie maternelle et l'état de l'enfant. La raison pour laquelle certains enfants développent une myasthénie néonatale et d'autres pas n'est pas très claire. L'affinité des AC anti-Rach maternels pour les isoformes fœtaux des récepteurs de l'acétylcholine semble jouer un grand rôle.

Gardnerova et al, en 1997, décrit que le ratio de deux sous type d'AC présents chez la mère (anti-récepteurs de l'acétylcholine fœtaux sur anti-récepteurs de l'acétylcholine maternels) qui est prédictif de myasthénie néonatale.

Ces résultats sont contredits par une étude plus récente de Batocchi et al, qui sur 47 patientes ne trouve pas de lien entre le titre d'anticorps et l'état néonatal.

En effet, le récepteur de l'acétylcholine est constitué de cinq sous-unités arrangé autour d'un canal ionique. Les deux sous-unités alpha sont séparées par une sous-unité gamma dans l'isoforme fœtal, et par une sous-unité epsilon dans l'isoforme adulte. Le site de liaison à l'acétylcholine se situe à l'interface alpha/gamma ou

alpha/epsilon ou alpha/delta. La cible préférentielle des AC anti-Rach est située sur la sous-unité alpha, mais n'est pas exclusive.

Une étude sur 65 cas trouve que l'ancienneté de la maladie est inversement corrélée à la survenue de la myasthénie néonatale ($p < 0.05$) et que les enfants de mère myasthénique ayant eu une thymectomie font moins de myasthénie néonatale que les autres ($p < 0.05$).

Les patientes porteuses d'une myasthénie séronégative, c'est-à-dire avec des AC non détectables par les moyens usuels, représentent environ 20% des patientes myasthéniques et sont aussi à risque de myasthénie néonatale.

1.3. Clinique

Les symptômes cliniques apparaissent dans les premiers jours de la vie extra-utérine, en général entre 12h-48 heures après la naissance.

La sévérité des symptômes diffère d'un nouveau-né à un autre.

Le tableau classique comporte : difficulté de succion, hypotonie généralisée, cri faible, diminution du réflexe de Moro, ptôsis et risque de détresse respiratoire [84].

1.4. Diagnostic

En prénatal, il est possible de prédire cette atteinte par le compte des mouvements actifs fœtaux, le score de Manning et la surveillance échographique.

Certains considèrent que le taux maternel d'AC anti-Rach peut avoir un intérêt pronostique, ainsi un taux supérieur à 60 nmol/l est à haut risque de forme néonatale sévère, alors qu'un taux faible (inférieur à 1 nmol/l) semble rassurant. Cependant, des formes néonatales ont été décrites chez des femmes ayant des taux nuls [59].

En postnatal, le diagnostic sera confirmé par le test à la prostigmine [14].

1.5. Traitement

Le traitement est essentiellement symptomatique (gavage, nursing, aspiration pharyngée, voire intubation). Les anticholinestérasiques, voire même la plasmaphérèse sont réservés aux cas les plus sévères[14]. L'utilisation des immunoglobulines en intraveineuse n'a pas encore démontré son bénéfice dans ce contexte particulier de myasthénie néonatale [79].

1.6. Evolution

Plus souvent, ce trouble transitoire peut disparaître en un temps variant de quelques jours à plusieurs semaines. Mais l'évolution peut aussi évoluer rapidement vers un état extrêmement grave conduisant au décès par paralysie des muscles respiratoires et par de fausses routes.

2. Syndromes myasthéniques congénitaux

Plus rare, se caractérisant par l'absence de myasthénie maternelle, leur transmission héréditaire et leur évolution prolongée.

CONCLUSION

Le diagnostic de myasthénie est parfois difficile et on doit savoir l'évoquer au cours d'une grossesse. Un bilan de la maladie doit alors être réalisé.

La myasthénie a peu d'effets sur le déroulement de la grossesse. En revanche la grossesse peut modifier la stabilité de cette pathologie de telle sorte qu'une attention redoublée et une coopération parfaite de la part d'une équipe multidisciplinaire sont nécessaires.

Un suivi neurologique régulier doit être institué pendant la grossesse et le post-partum afin de dépister précocement les poussées et d'instaurer des traitements spécifiques pour les enrayer.

La consultation d'anesthésie doit être réalisée de manière précoce. Une programmation de l'accouchement en accord avec l'équipe obstétricale permet de limiter les risques, la voie basse restant privilégiée.

Les caractéristiques physiopathologiques particulières de la myasthénie impliquent une modification de la prise en charge anesthésique dans le cadre d'une anesthésie générale ou loco-régionale. Il convient de limiter et/ou de monitorer le bloc neuromusculaire (tel qu'il peut être induit par les curares) ou le bloc moteur (secondaire à l'emploi des anesthésiques locaux). L'analgésie est très bénéfique et l'analgésie loco-régionale utilisant des concentrations faibles d'anesthésique local est recommandée.

Le post-partum sera marqué par une surveillance de la mère (car l'aggravation est fréquente) et de l'enfant (recherche de myasthénie néonatale).

L'allaitement maternel sera autorisé dès lors que les risques pour l'enfant paraissent faibles.

RESUMES

RESUME

La myasthénie est une maladie neuromusculaire auto-immune caractérisée par la présence d'AC anti-RAch au niveau de la plaque motrice, atteignant principalement la femme jeune.

Ainsi, l'obstétricien est susceptible d'être confronté au problème d'une grossesse survenant chez une femme myasthénique. Le suivi de cette rare association nécessite une collaboration étroite entre les différents spécialistes.

Le but de notre travail a été de décrire les particularités de la prise en charge d'une femme myasthénique enceinte, au vu de notre expérience à propos de 5 cas d'une part, et à travers une revue de littérature dont nous disposons d'autre part.

L'aggravation de la myasthénie survient surtout à un terme précoce et peut être contrôlée par un suivi étroit qui permet également un déroulement de la grossesse sans modification notable. L'accouchement par voie basse avec extraction instrumental est généralement possible.

L'analgésie locorégionale est la méthode anesthésique de choix pour l'accouchement par voie basse, ainsi que par césarienne. En cas de décompensation respiratoire, une césarienne avec anesthésie générale est indiquée.

Une surveillance attentive doit être portée à la mère et à l'enfant pendant la période du post-partum.

SUMMARY

Myasthenia is an autoimmune neuromuscular disease characterised by the presence of anti-AchR antibodies at the endplate, rarely occurring in young women of childbearing age.

Care for pregnant women with myasthenia requires close collaboration between the different specialists.

Our purpose was to describe the particularities of management issues during pregnancy for women with myasthenia gravis, through our experience about 5 cases, and through our bibliography on the other hand.

Myasthenia gravis has no significant effect on the course of pregnancy and delivery, but MG exacerbation can occur, especially in the first trimester,

Regional anaesthesia is the technique of choice for vaginal as well as cesarean deliveries. general anaesthesia is only indicated when there is bulbar involvement.

Pediatric and maternal observation is necessary in the first days of post-partum.

ملخص

إن الوهن العضلي مرض عصبي منيع للذات يتميز بوجود أضرار مضادة لاستقبال الأستيل كولين على مستوى الصفيحة الحركية ويصيب بالخصوص المرأة الشابة.

بالتالي، أخصائي التوليد قد يواجه مشكل حمل عند المرأة المصابة بالوهن العضلي. متابعة هذه التآلفة (حمل - وهن عضلي) تستلزم تعامل وطيد بين مختلف الأخصائيين.

إن الهدف من بحثنا هذا هو وصف خصائص التكفل بالمرأة المصابة بالوهن العضلي أثناء الحمل وذلك من خلال تجربتنا التي ضمت خمس حالات وكذلك على ضوء معطيات النصوص الطبية.

إن تفاقم الوهن العضلي غالبا ما يحدث بصفة مبكرة خلال الحمل، ويمكن التحكم في ذلك عن طريق متابعة حثيثة للحمل مما يمكن من سيرورته دون تغيرات تذكر.

إمكانية الوضع بطريقة طبيعية تبقى قائمة مع استعمال الاستخلاص بالأدوات في بعض الحالات.

تسكين حول الجافية تبقى الطريقة المثلى للتخدير من أجل الولادة الطبيعية أو القيصرية على حد سواء. في حالة القصور التنفسي، فإن الولادة القيصرية بواسطة التخدير الكلي مستوخاة.

فترة ما بعد الوضع، تستلزم متابعة دقيقة لحالتي الأم والوليد.

1-BARAKA A.

Anesthesia and myasthenia gravis.

Can J Aaesth 1992; 39, 5:468-76.

2-BARNES PR, KANABAR DJ, NEWSOM-DAVIS J, HUSON SM, MANN NP, HILTON-JONES D.

Reccurent congenital arthrogyriposis leading of myasthenia gravis in an initially asymptomatic mother.

Neuromuscul Disord 1995; 5 :59-65.

3-BASHUK RG, KRENDEL DA.

Myasthenia gravis presenting as weakness after magnesium administration.

Muscle Nerve 1990;13: 708-12.

4-BATTOCHI.PH, MAJOLINI.P, EVOLIA.A, LINO.M.M, MINISCI.C, TONALI.P.

Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy.

Neurology 1991; 52, 3.

5-BELASCO C, CARBILLON L, LOUAIB D.GAUDELUS J, UZAN M.

Myasthénie et grossesse: l'atteinte du nouveau-né peut être révélatrice.

Arch Pédiatr, 2000 ;7 :263-6.

6-BENSHUSHAN A, ROJANSKY N, WEINSTEIN D.

Myasthenia gravis ans preeclampsia.

Isr J Med Sci, 1994;30,3 : 229-33.

7- BERRIK-AKNIN S, MOREL E, RAIMOND F et al.

The role of the thymus in myasthenia gravis, immunohistological and immunological studies (115 cases).

Ann NY Acad SCI 1987;505:50-70.

8- BODISA L, SZUPEROB Z, PIERANTOZZIC M, BANDINIE D.F.F, SASB.F K, KOVACSA L, VECSEIB L, BODISF I.

Neurological complications of pregnancy.

Journal of the Neurological Sciences, 1998; 153,8 : 279-93.

9- BOUAGGAD M, BOUDERKA M.A, ABASSI O.

Total intravenous anaesthesia with propofol for myasthenic patients.

European Journal of Anaesthesiology 2005;22:1.

10- BROGAN M, CORCORAN D.J.D.

myasthenia gravis and pre-eclampsia.

Irish Med J, 1983;76, 2 :84-5.

11- BURUETON LA, HUCON SM, COX PM, THOMPSON EM, BARNES PR, PRICE J, NEWSOME-DAVIS, VINCENT A.

Asymptomatic maternal myasthenia as a cause of the pena-shokeir phenotype.

Am J Med Genet 2000; 92 :1-6.

12- BUETTENER ULRICH WOLF.

Myasthénie grave et syndrome myasthénique (1ère partie).

Forum Med Suisse 2003; 36 :869-74.

13- BUETTENER ULRICH WOLF.

Myasthénie grave et syndrome myasthénique (2^{ème} partie): traitement.
Forum Med Suisse 2003 ; 37: 869-74.

14- CAMUS M, CLOUARD C.

Myasthénie et grossesse :A propos de 8 cas.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1989 ; 18 : 905-11.

**15- CARANDINA-MAFFEIS R,NUCCI A, MARQUES J, ROVERI E,
PFEILSTICKER B, GARIBALDI S, DE DEUS-SILVA L.**

Plasmapheresis in the treatment of myasthenia gravis.
Arq Neuropsiquiatr 2004 ; 62 (2-B) :391-5.

16- CARESS J.B, HUNT C.H, BATISH S.D.

Anti-musk myasthenia gravis presenting with purely ocular findings.
American Journal of Ophtalmology ; 2005; 140: 776.

17- CARLAYNE E, JACKSON.

The effect of myasthenia gravis on pregnancy and the newborn.
Neurology , 2003; 61, 10.

18- CARR SR, CILCHRIST JM, ABUELO DN.

Treatment of antenatal myasthenia gravis.
Obstet Gynecol , 1991;78 :485-9.

19- CHABERT L, BENHAMOU D.

Myasthénie , grossesse et anesthésie pour accouchement.
Le Praticien en Anesth-Rea ,2005 ; 9 ,2.

20-CHABERT L, BENHAMOU D.

Myasthénie, grossesse et accouchement :A propos de dix cas.

Ann Fr d'Anesth-Réa, 2004; 23 : 459-69.

21- CHAN KH, HO SL.

An update on myasthenia gravis.

Hk Pract January 2002; 22: 8-20.

22- CORDELIER IGL.

Les cellules impliquées dans la réponse immunitaire. Interactions cellulaires et régulation des réponses immunitaires C et R.

La Madeleine, 1982 : 79-81.

23- CRUCYLAC PE, NAUNHEIM KS.

Preoperative preparation and anesthetic management of patients with myasthenia gravis.

Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999;11,1:47-53.

**24- CUI LI-YING, GUAN YU-ZHOU, WANG HAN,
TANG XIAO-FU.**

Single fiber electromyography in the diagnosis of ocular myasthenia gravis: report of 90 cases.

Chin Med J 2004;116(6):848-51.

25- DEABAENE B, MEISTELMANC C.

Effets neuromusculaires et interactions de l'Isoflurane et des curares.

Journées d'enseignement post-universitaires d'anesthésie et de réanimation ; 1998.

26- DE BAETS M, STASSEN M.H.W.

The role of antibodies in myasthenia gravis.

Journal of The Neurological Sciences, 2002; 202 : 5-11.

27- DEVYS J.M, GUELLECA V, CORREB A, PLAUDE B.

Myasthénie oculaire et monitoring de la curarisation au muscle sourcilier.

Ann Fr d'Anesth-Réa, 2003 ; 22: 242-4.

28- DEVYS J.M, DEBEANE B, PLAUDE B.

Anesthesia for urgent abdominal surgery and myasthenia gravis.

Can J Anesth, 2002; 49: 215-6.

**29- DI SPIEZIO SARDO ATTILIO, TAYLOR ALEX,
PELLICANO MASSIMILIANO, ROMANO LUCIO, ACUNZO
GIUSEPPE, BIFULCO GIUSEPPE, CERROTA GIUSEPPE,
NAPPI CARMINE.**

Myasthenia and help syndrome.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004; 116 : 108-11

30- DINGER J, PRAGER B.

Arthrogryposis multiplex in a newborn of a myasthenic mother, case report and literature.

Neuromuscul Disord 1993; 3 :335-9.

**31- DJELMIS JOSIP, SOSTRACKO MARIA, DAVOR MAYER,
IVANSEVIZ MARINA.**

Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol , 2002; 104 : 21-5.

32- DRACHMAN DANIEL B.

Myasthenia Gravis.

The New England Journal of Medicine 1994; 330 :1797-1810.

**33- DUBEY S.R., SHAH NEHA P, PATEL H.J, SWADIA V.N,
AGRAWAL DHARMESH, GANDHI ASHISH.**

Anaesthetic management of a patient with myasthenia gravis in a known case of hyperthyroidisme and bronchial asthma posted for thymectomy- a case report.

Indian J Anaesth; 2004: 48 (1), 59-61.

**34- EISENKAFIT JB, PAPTESTAS AE, KAHN CH, MORO CT,
FAGESTROM R, GENKISS G.**

Predicting the need for post operative mechanical ventilation in myasthenia gravis.

Anesthesiologie 1986 ; 65 : 79-82.

35- ERIKSSON LI.

Neuromuscular disorders and anaesthesia.

Curr Opin Anaesthesiol 1995; 8 : 275-81.

36- FRANCIS X, DILLON.

Anesthesia issues in the perioperative management of myasthenia gravis.

Seminars in Neurology 2004; 24, 1.

37- GAJDOS P.

Myasthénie séronégative.

Rev Neurol (Paris) 2004 ; 160 :2 : 159-162.

38- GAJDOS PH, CHILLET P, CLAIR B, GOULON-GOEAU C, RAPHAEL JC.

Traitement de la myasthénie.

Revue Neurol ; 1997 ; 153, 2 :91-105.

39- GARCHON HENRI-JEAN.

Genetics of autoimmune myasthenia gravis, a model for antibody-indicated autoimmunity in man.

Journal of Autoimmunity 2003; 21 : 105-10.

40- GAUMOND MC.

Troubles oculaires de la myasthénie.

Encycl Méd Chir, Neurologie, 2005 ; 17-172B-15.

41- GEORGE J, DASKOLSKIS, IONNIS. PAPAGEORGION, NICOLAS D. PATRAGIANNIS, ARTISTIDES J. ANTSAKLIS, STYLIACUOS K. MICHALAC.

Myasthenia gravis and pregnancy.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 89: 201-4.

42- GHREASSA D ANAN, JESURAJEL LIONEL, MOHAMMAD H ALKANDARI.

Myasthenia gravis with pregnancy.

Kwait Medical Journal; 2005; 37 (2): 127-9.

43- GOKEN BSARANGOLU, VEYSEL ERDEN, HAMDI DELATIOGLU.

Anesthesia of a patient with cured myasthenia gravis.

Anesth Analg; 2003; 9: 1837-46.

44- GOULON-GOEANC, GAJDOS P.

Myasthénie et syndrome myasthénique.

Encycl Med Chir ; Neurologie, 2002 ; 17-172-B-10 : 14P.

45- GUIDET B, GALLONEDEC G, KORACH JM.

Polyradiculonévrite et myasthénie grave en réanimation.

Conférences d'actualisation 1998, 40^{ème} congrès national d'anesthésie et de réanimation.

46- HAIM BASSAN, ZRI SPIRER.

Intravenous immunoglobulin in neonatal myasthenia gravis.

The Journal of Pediatrics 1999; 135: 790.

47- HAVARD C.W.H, FONSCA.V.

New treatment approaches to myasthenia gravis.

Practical Therapeutics, 1990; 39,1:66-73.

48- HIRONORI ITOCH, KEIZO SHIBATA, SHUNICHI NIHC.

Sensitivity to vecuronium in seropositive and seronegative patients with myasthenia gravis.

Anesth-Analg; 2002; 95 : 109-13.

49- HOFF JM, DALTVEIT A.K, GILHUS N.E.

Asymptomatic myasthenia gravis influences pregnancy and birth.

Eur J Neurology 2004; 11: 559-62.

50- HOFF JM, DALTVEIT A.K, GILHUS N.E.

Myasthenia gravis, consequence for pregnancy, delivery and the newborn.

Neurology 2003; 61: 1362-6.

51- HUGHES BW, MORO DE CASILLAS ML, RAMINSKI HJ.

Pathophysiologie of myasthenia gravis.

Sem Neurol 2004; 24, 1 : 21-30.

52- KAMRAN SAMIL.

Anesthésie-réanimation chirurgicale.

3ème edition 2003.

53- KARL C, GLONIC, PAUL PENA, ANDREW G. LEE, ERIC R, EGGENBERGER DOL.

An ice test for the diagnostic of myasthenia gravis.

Ophthalmologie 1999; 106: 1282-6.

54- KENZA BEKKALI, SEFRIOUI O.

Myasthénie et grossesse (à propos de de 2 cas et revue de littérature)

Thèse de Medecine, Casablanca 2003 ; 184.

55- KOH L.K.D, IP-YAM.P.C, IAN ASA.

Perioperative management of a patient with congenital myasthenia gravis for elective caesarean section.

Signapore Med J; 2001; 42, 2: 61-3.

56- KOMIYAMA A, ARAI H, KIJIMA M, HIRAYAMA K.

Extraocular muscle responses to high dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000, 68, 2: 214-7.

57- KUKS J.B.M, SHALLEBAEK.D.

Plasmapheresis in myasthenia gravis.

Transfusion science 1998; 19: 129-130.

58- LEVINE S.E, KEESEY J.C.

Successful plasmapheresis for fulminant myasthenia gravis during pregnancy.

Arch Neurol ; 1986; 43, 2 : 197-8.

**59- LUCOT J-PH, DUFOR PH, VINATIER D, TORDJEMAN N,
DURANT-REVILLE M.**

Myasthénie et grossesse, a propos de 2 observations.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol ;1996 ; 25 : 179-85.

60- MAJ THOMAS E, VIANG-LAN YAO, JOSEPH T, MC CABE.

Etiologie,mechanisme,and anesthesia implications of autoimmune myasthenia gravis.

AANA J 2002;; 70, 4.

61- MARK ABEL, JAMES B, EISENKRAFT.

Anesthetic implications of myasthenia gravis.

The Mountsinai Journal of Medecine 2002; 69, 1 et 2.

62- MARTIN C, AUFFRAY I.

La période périopératoire du myasthénique;-édition techniques-

Encycl Med Chir (Paris-France) Anesthésie réanimation, 1990 ; 36657

C10 : 8p.

**63- MIKOU F, KAOUTI N, GHAZLI.M,EL KERROUMI M,
SEFRIQUI O, MORSAD F, MATAR.N, ELMOUTAWAKIL B,
MOUDEN M, GAM.I, SLASSI I.**

Myasthénie néonatale sévère avec arthrogrypose ; à propos d'un cas et revue de littérature.

64- MILIND J. KOTHARI.

Myasthenia gravis.

JAOA 2004 ,104, 9 :377-84.

65- MITCHELL PJ, BEBBINGTON M, FRCSC.

Myasthenia gravis in pregnancy.

Obstet gynecol, 1992,80 :178-81.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol ;2003,32 : 660-662.

**66- MORGAN DE G. EDWARD, MIKHAIL. MOGED S,
MURRAY MICHAEL J,**

Anesthesia for patients with neuromuscular disease.

Clinical Anesthesiology; 2002 : 752-4.

**67- MURTHY J MK, MEERA AK, CHOWDARY G VS, NARYAN
JAISHREET.**

Myasthenia crisis: clinical features ,complications and mortality.

Neurology India, 2005; 53: 37-40.

68- NIAKAN E, HARATI Y, ROLAK L.A.

Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis.

Arch Neurol, 1986; 43 :155.

69- NILSSON.E, MERETOJA.O.A.

Vecuronium dose-reponse and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis

Anesthesiology 1990; 73 :28-32.

70- PALMER M DE CRAIG, ROBERT D'ANGELO, PAECH MICHAEL J.

Myasthenia gravis.

Handbook of Obstetric Anesthesia; 2001: 194.

71- PANDA S, GOYOL VINOY, BEHARI, SINGH S, STRIVASTAVA T.

Myasthenia crisis: a retrospective study.

Neurology India, 2004; 52: 453-6.

72- PETRE W.KAPLON.

Myasthenia gravis.

Neurologic Disease in Women 1998: 123.

73- PHILLIPS ILL.

The epidemiologie of myasthenia gravis.

Sem Neurol ; 2004; 24, 1: 17-20.

74- PICONE D, ANDIBERT F, GAJDOS P, FERNANDEZ H.

Myasthénie et grossesse: à propos de 13 cas.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003 ; 32 : 654-9.

75- PIURA B.

The association of preeclampsia and myasthenia gravis. : double trouble.
Isr J Med Sci, 1994; 30, 3 :243-4.

76- PLANCHE WC.

Myasthenia gravis.
Clin Obstet Gynecol 1983 ; 26, 3 : 592-604.

77- PLANCHE WC.

Myasthenia gravis in mother and their newborns.
Clin Obstet Gynecol, 1991 ; 34, 1 :82-99.

78- PLAUD B, LE CORRE F.

Anesthésies et maladies neuromusculaires, a l'exclusion de
l'hyperthermie maligne.
*Conférence d'Actualisation 1996, 38^{ème} congrès national d'anesthésie et
réanimation.*

79- ROBERT J.TAGHER, ROBERT BAMMAN, NIRMALS DESAI.

Failure of intravenously administered immunoglobulin in the treatment
of neonatal myasthenia gravis .
The Journal of Pediatrics, 1992; 134: 233-235.

80- RONAGER J,RAVNBORG M,HERMANSEN I,VORSTRUP S.

Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with
chronic moderate to severe myasthenia gravis.
Artif organs 2001; 25 (12) :967-73.

81-SANDA A. LOWE, RAPHUL SEN.

Neurological disease in pregnancy.

Current Obstetric and Gynaecology; 15: 166-73.

**82- SANTEULARIA MT, UNZUETA MC, CASAS JI,
VILANOVA F, ROLDAN J, VILLAR LANDEIRA J,**

obstetrical anaesthesia in 15 women with myasthenia gravis.

Rev Esp Anestesia Reanim 1998; 45 (2) : 45-5.

83- SILVERMAN DG.

Myasthenia gravis and the myasthenic syndrome.

JB Hippincot Company, 1994 : 324-31.

**84- SIMONE FERRERO, STEFANO PRETTA, ANNAMARIA
NICOLLETTI, PASQUALE PETRERA, NICOLA RAGNI.**

Myasthenia gravis: management issues during pregnancy.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005; 121 : 129-138.

**85- SONOO M, UESUGIB H, MOCHIZUKIA A, HATANAKAA Y,
SCHIMIZNA T.**

Single fiber EMG and repetitive nerve stimulation of the same extensor digitorum communis muscle in myasthenia gravis.

Clinical Neurophysiology, 2001; 112: 300-3.

86- STAFFORD IRENE P, GARG A DILDY.

Myasthenia gravis and pregnancy;

Clinical Obstetric and Gynaecology 2005; 48, 1: 48-56.

**87- STOLL C, EHERT-MENTRE MC, TREISSER A,
TRANCHANT C.**

Prenatal diagnosis of congenital myasthenia with arthrogryposis in a myasthenic mother.

Prenat Diagn 1991;11 :17-22.

**88- TELLEZ-ZENTENO JOSEF, HERNANDEZ-RNQUILLO
LIZBETH, SALINES VICENTE, DA SILVA ORLANDO.**

Myasthenia gravis and pregnancy : clinical implications and neonatal outcome.

BMC Musculoskelet Disord ;2004, 5 :42.

89- THANVI B.R, LO TCN.

Update on myasthenia gravis.

Postgrad Med J, 2004; 80: 690-700.

90- TO WK, CHEUNG RTF.

Neurological disorders in pregnancy.

HKMJ 1997 ; 3 :400-8.

91- TORPY JM, GLASS TJ, GLASS RM.

JAMA patient page. Myasthenia gravis.

JAMA. 2005; 293(15):1940.

92- TOURBAH AYMAN, LYAN-CAEN OLIVIER.

Maladies neurologiques et grossesses.

Encycl Méd Chir Obstétrique 2000 ; 5-046-B-10.

**93- VERSPYCK E, MANDELBROT L, DOMMERGUES M,
HUON C, WOIMANT F et al.**

Myasthenia gravis with polyhydramnios in the foetus of an asymptomatic mother.

Prenat Diagn 1993 ; 13, 6 :593-42.

94- WASHINGTON DE JACQUELIN M.

Myasthenia gravis and pregnancy.

Neurologic Disorders in Pregnancy ; 2003: 125-7.