



HAL
open science

Épidémiologie de la myasthénie en France : analyse d'une base EGB (échantillon généraliste de bénéficiaires) représentatif des données du SNIIRAM et étude sur la cohorte du centre de référence des maladies neuromusculaires rares du CHU de Clermont-Ferrand

Lauriane Feral

► **To cite this version:**

Lauriane Feral. Épidémiologie de la myasthénie en France : analyse d'une base EGB (échantillon généraliste de bénéficiaires) représentatif des données du SNIIRAM et étude sur la cohorte du centre de référence des maladies neuromusculaires rares du CHU de Clermont-Ferrand. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03470718

HAL Id: dumas-03470718

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03470718>

Submitted on 8 Dec 2021

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

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

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

FERAL, Lauriane

Présentée et soutenue publiquement le 08/10/2020

Epidémiologie de la myasthénie en France :

Analyse d'une base EGB (échantillon généraliste de bénéficiaires) représentatif des données du SNIIRAM et étude sur la cohorte du centre de référence des maladies neuromusculaires rares du CHU de Clermont-Ferrand

Directeur de thèse : Monsieur TAITHE Frédéric, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Service de Neurologie

Président du jury : Monsieur CLAVELOU Pierre, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur DURIF Franck, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur GERBAUD Laurent, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur MOISSET Xavier, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Service de Neurologie

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

FERAL, Lauriane

Présentée et soutenue publiquement le 08/10/2020

Epidémiologie de la myasthénie en France :

Analyse d'une base EGB (échantillon généraliste de bénéficiaires) représentatif des données du SNIIRAM et étude sur la cohorte du centre de référence des maladies neuromusculaires rares du CHU de Clermont-Ferrand

Directeur de thèse : Monsieur TAITHE Frédéric, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Service de Neurologie

Président du jury : Monsieur CLAVELOU Pierre, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur DURIF Franck, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur GERBAUD Laurent, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur MOISSET Xavier, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Service de Neurologie



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre
: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

PROFESSEURS DE
2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale

Mle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE**

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MASDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles
M. BERNARD Pierre
Mme ESCHALIER Bénédicte
Mme RICHARD Amélie

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A mon président du jury, Monsieur le Professeur Pierre Clavelou

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Veuillez recevoir mes sincères remerciements pour vos conseils et votre soutien durant mon internat de neurologie.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Frédéric Taithe

Je te remercie grandement pour toute l'aide apportée dans ce travail, du choix du sujet jusqu'à la dernière relecture. Merci pour ta rigueur et ta disponibilité tout au long de l'élaboration de ce premier travail, ainsi que durant ces 4 années d'internat.

Aux membres du jury,

Monsieur le Docteur Xavier Moisset

Merci pour ton aide dans l'initiation de ce projet, puis tout au long de sa réalisation et notamment de ton soutien dans la partie statistique, et pour tous tes conseils enrichissants lors de mon internat.

Monsieur le Professeur Franck Durif

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre enseignement tout au long de mon internat.

Monsieur le Professeur Laurent Gerbaud

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'apporter votre expertise à ce travail.

Aurélien Mulliez, merci de votre aide précieuse et de votre disponibilité dans le travail sur l'étude de l'EGB.

1	INTRODUCTION.....	15
2	METHODES	23
2.1	Etude de l'EGB.....	23
2.1.1	Type d'étude.....	23
2.1.2	Population étudiée	24
2.1.3	Analyse statistique.....	25
2.1.4	Considérations légales	26
2.2	Données locales.....	26
2.2.1	Type d'étude.....	26
2.2.2	Analyse statistique.....	27
3	RESULTATS.....	28
3.1	Résultats sur les données de l'EGB.....	28
3.1.1	Incidence	28
3.1.2	Prévalence	29
3.1.3	Sex-ratio	29
3.1.4	Evolution de l'incidence selon l'âge et le sexe	30
3.1.5	Comorbidités	32
3.2	Résultats sur la cohorte du centre de référence clermontois	33
3.2.1	Données démographiques	33
3.2.2	Données sérologiques.....	34
3.2.3	Pathologies thymiques.....	35
3.2.4	Pathologies auto-immunes associées	36
3.2.5	Pathologies néoplasiques extra-thymiques	37
3.2.6	Décès.....	38
3.2.7	Traitements	38
3.2.7.1	Traitements de fond.....	38
3.2.7.2	Traitement de crise	39
4	DISCUSSION	40
	Conclusion	46
	Références bibliographiques.....	47

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

FIGURES

FIGURE 1 : SCHEMA DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE, MODIFIE D'APRES MERIGGIOLI (1).....	15
FIGURE 2 : AUGMENTATION DE LA PREVALENCE DE LA MYASTHENIE (PAR MILLION D'HABITANTS), ENTRE LES ANNEES 1950 ET 2010, D'APRES PHILLIPS (21).....	18
FIGURE 3 : EVOLUTION DE L'INCIDENCE DE LA MYASTHENIE (CAS PAR MILLION D'HABITANTS ET PAR AN) PAR TRANCHE D'AGE, POUR LES HOMMES (A) ET LES FEMMES (B), D'APRES CARR (17).....	19
FIGURE 4 : NOMBRE DE NOUVEAUX CAS DE MYASTHENIE SUR LES DONNEES DE L'EGB, ENTRE LES ANNEES 2008 ET 2018.....	28
FIGURE 5 : FIGURE 1 : EVOLUTION DE LA PREVALENCE DE LA MYASTHENIE (NOMBRE DE CAS PAR MILLION D'HABITANTS) EN FRANCE, A PARTIR DES DONNEES DE L'EGB, ENTRE LES ANNEES 2008 ET 2018	29
FIGURE 6 : REPARTITION DES NOUVEAUX CAS DE MYASTHENIE ENTRE 2008 ET 2018, EN FONCTION DE L'AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC ET DU SEXE	30
FIGURE 7 : REPARTITION DE L'INCIDENCE (A) ET DU NOMBRE DE NOUVEAUX CAS (B) DE MYASTHENIE, ENTRE 2008 ET 2018, EN FONCTION DU SEXE ET DE L'AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC	31
FIGURE 8 : REPARTITION DES PATIENTS MYASTHENIQUES DE LA COHORTE DE PATIENTS CLERMONTOIS EN FONCTION DE L'AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC ET DU SEXE	33
FIGURE 9 : REPARTITION DES PATIENTS MYASTHENIQUES DE LA COHORTE DE PATIENTS CLERMONTOIS EN FONCTION DE L'AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC ET DU SEXE, PAR TRANCHES D'AGE.....	34
FIGURE 10 : REPARTITION DES MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIEES A LA MYASTHENIE POUR LES PATIENTS DE LA COHORTE CLERMONTOISE.....	36
FIGURE 11 : REPARTITION DES NEOPLASIES EXTRA-THYMIQUES ASSOCIEES A LA MYASTHENIE POUR LES PATIENTS DE LA COHORTE CLERMONTOISE.....	37

TABLEAUX

TABLEAU 1 : POURCENTAGE DES COMORBIDITES DES PATIENTS MYASTHENIQUES PRESENTS DANS LA BASE DE DONNEES DE L'EGB ET DE LA TOTALITE DE L'EGB (EXPRIME EN NOMBRE DE PATIENTS ET EN POURCENTAGE)	32
--	----

LISTE DES ABREVIATIONS

ALD : Affection de Longue Durée

Anti-Rach : Anti-récepteur à l'acétylcholine

Anti-Musk : Anti-muscle specific kinase

Anti-LRP4 : Low density lipoprotein related protein

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM 10 : Classification Internationale des Maladies, dixième version

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNIL : Commission Nationale de l'Information et des Libertés

EGB : Echantillon généraliste des bénéficiaires

ENMG : Electroneuromyogramme

EP : Echange plasmatique

IgIV : Immunoglobulines intraveineuses

MSA : Mutualité Sociale Agricole

NIR : Numéro d'inscription au répertoire (numéro de sécurité sociale)

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

Rach : Récepteurs de l'acétylcholine

RSI : Régime Social des Indépendants

SNIIRAM : Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

SR H/F : sex-ratio homme/femme

1 INTRODUCTION

La myasthénie est une maladie auto-immune, se traduisant par un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire post-synaptique, lié à la présence d'anticorps spécifiques, notamment les anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine (anti-Rach). La jonction neuromusculaire (*FIGURE 1*) regroupe la terminaison motrice présynaptique (où l'acétylcholine est synthétisée et stockée), l'espace synaptique, qui contient l'enzyme acétylcholinestérase (qui permet la recapture de l'acétylcholine), et la membrane musculaire postsynaptique, sur laquelle reposent les récepteurs de l'acétylcholine (RAch). La transmission neuromusculaire commence dès l'arrivée d'un potentiel d'action dans la terminaison nerveuse, déclenchant ainsi la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. L'acétylcholine se fixe ensuite sur ses récepteurs, provoquant une dépolarisation locale et la genèse d'un potentiel d'action.

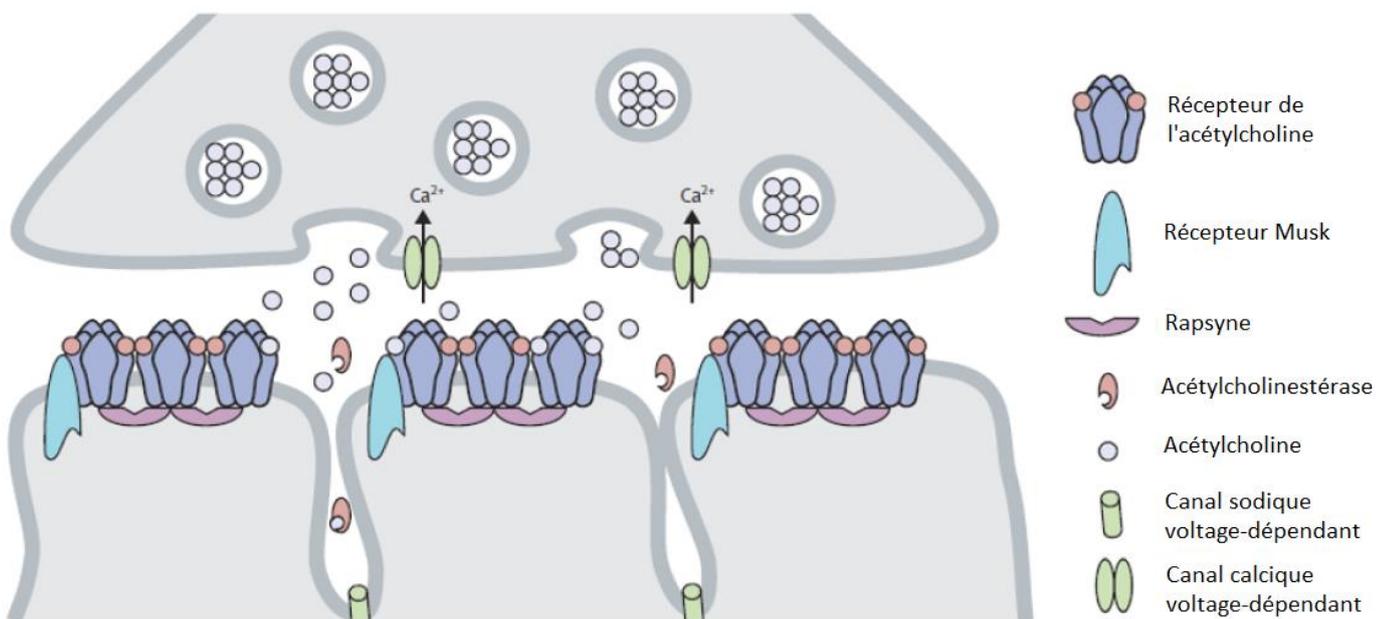


Figure 1 : Schéma de la jonction neuromusculaire, d'après Meriggioli (1)

Les anticorps impliqués dans la myasthénie généralisée sont principalement les anticorps anti-Rach, qui sont retrouvés chez environ 80 à 85 % des patients (2). Pour les patients séronégatifs (dépourvus d'anticorps anti-Rach), il a été retrouvé des anticorps anti-Musk (anti-muscle specific kinase) (3) dans 40 à 50 % des cas (4) ou d'autres anticorps plus rares tels que les anticorps anti-LRP-4 (low density lipoprotein related protein).

La présence d'anticorps, notamment les anticorps anti-Rach, diminue la fixation d'acétylcholine sur ses récepteurs grâce à différents mécanismes (blocage des récepteurs, dégradation accélérée du RACH membranaire, ou mise en jeu du complément). Cela entraîne une diminution du potentiel d'action et la survenue de signes moteurs déficitaires (5).

Il est courant d'opposer les formes oculaires de myasthénie (ptosis et/ou déficit de l'oculomotricité) aux formes généralisées (extension du déficit aux muscles pharyngolaryngés et/ou muscles des membres et/ou muscles respiratoires) (6). Les myasthénies oculaires peuvent survenir à tout âge (7,8) et l'âge moyen au diagnostic varie de 40 à 53 ans. Une myasthénie est considérée comme purement oculaire si aucun groupe musculaire, en dehors des muscles oculomoteurs, n'est touché après deux ans d'évolution de la maladie (9,10). Les anticorps anti-Rach ne sont retrouvés que dans environ 50 % des cas (11), les anticorps anti-Musk sont rarement présents. Cette forme de myasthénie est plus fréquente en Asie que dans les pays caucasiens, notamment chez les enfants (12). La forme oculaire peut être sous-diagnostiquée, le plus souvent chez les sujets âgés (13).

Le diagnostic positif de myasthénie est posé sur un faisceau d'arguments (14–16):

- cliniques : déficit moteur exclusif évocateur (ptosis, diplopie, troubles bulbaires, atteinte des membres supérieurs, inférieurs et musculature axiale...) variable dans le temps, et caractérisé par une aggravation à l'effort.
- électrophysiologiques : décrétement de plus de 10 % de la réponse musculaire obtenue en électroneuromyogramme, sur au moins deux couples nerfs-muscles, lors de la stimulation répétitive à basse fréquence.
- biologiques : présence d'anticorps anti-Rach ou d'autres anticorps plus rares (anti-Musk, anti LRP-4).
- thérapeutiques : effet favorable des anticholinestérasiques, inhibiteurs compétitifs de l'acétylcholinestérase, qui maintiennent une quantité suffisante d'acétylcholine au sein de la jonction neuromusculaire, et corrigent ainsi les signes moteurs déficitaires.

La myasthénie est considérée comme une maladie rare mais peu d'études évaluent son épidémiologie. Deux revues de la littérature (17,18) regroupant différentes études réalisées entre 1950 et 2000, révèlent une grande variabilité des taux d'incidence et de prévalence de la myasthénie. L'incidence de la myasthénie, étudiée dans les pays occidentaux, est évaluée entre 3 et 30 cas par million d'habitants par an (18). La prévalence de la myasthénie est estimée entre 15 et 180 cas par million d'habitants (17), et ce chiffre semble croître toutes les décennies depuis 1950 (*FIGURE 2*). Cela s'explique d'une part grâce à l'amélioration des capacités de diagnostic (meilleure reconnaissance des signes cliniques et évolution des techniques diagnostiques) et d'autre part grâce aux avancées thérapeutiques permettant de prolonger l'espérance de vie de ces patients (19,20).

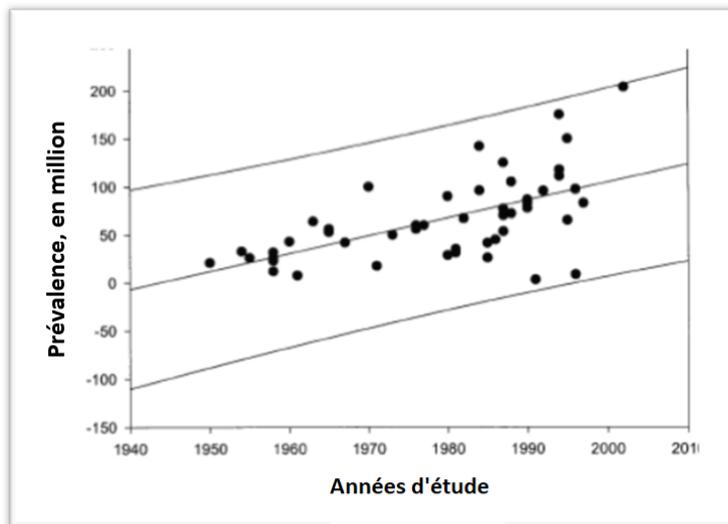


Figure 2 : Augmentation de la prévalence de la myasthénie (par million d'habitants), entre les années 1950 et 2010, d'après Phillips (21)

Concernant le sex-ratio, il est observé dans la littérature une prédominance féminine de patients myasthéniques (11) avec un sex-ratio Homme/Femme (H/F) à 0,67 (20), ce rapport étant encore plus prononcé lorsque la maladie débute avant l'âge de 40 ans avec un sex-ratio H/F à 0,34 (11).

Chez les patients débutant leur pathologie après l'âge de 70 ans, il existe une prédominance masculine, avec une inversion du sex-ratio H/F à 2,6 si le diagnostic est fait dans la huitième décennie et 4,5 après l'âge de 90 ans (22). Le taux plasmatique d'anticorps anti-Rach est moins important chez les sujets âgés de plus de 70 ans (même si le pourcentage de positivité est identique à celui des populations plus jeunes). Dans cette population, le pronostic semble meilleur que chez des patients débutant leur maladie plus tôt avec une réponse au traitement plus favorable (22).

La répartition de la fréquence de la myasthénie en fonction de l'âge et du sexe (FIGURE 3) semble avoir une distribution bimodale dans la population féminine, avec un premier pic d'incidence dans la tranche d'âge de 20 à 40 ans, et un second pic entre 50 et 70 ans (17). Une revue de la littérature (17) a rassemblé 14 études épidémiologiques. Seulement 5 de ces études confortent cette distribution bimodale, et 9 études ne retrouvent pas le pic d'incidence chez la femme jeune. Chez les hommes, il serait retrouvé un pic d'incidence vers l'âge de 40 ans, précédant une augmentation de l'incidence de la myasthénie chez les patients âgés de 60 à 80 ans (18).

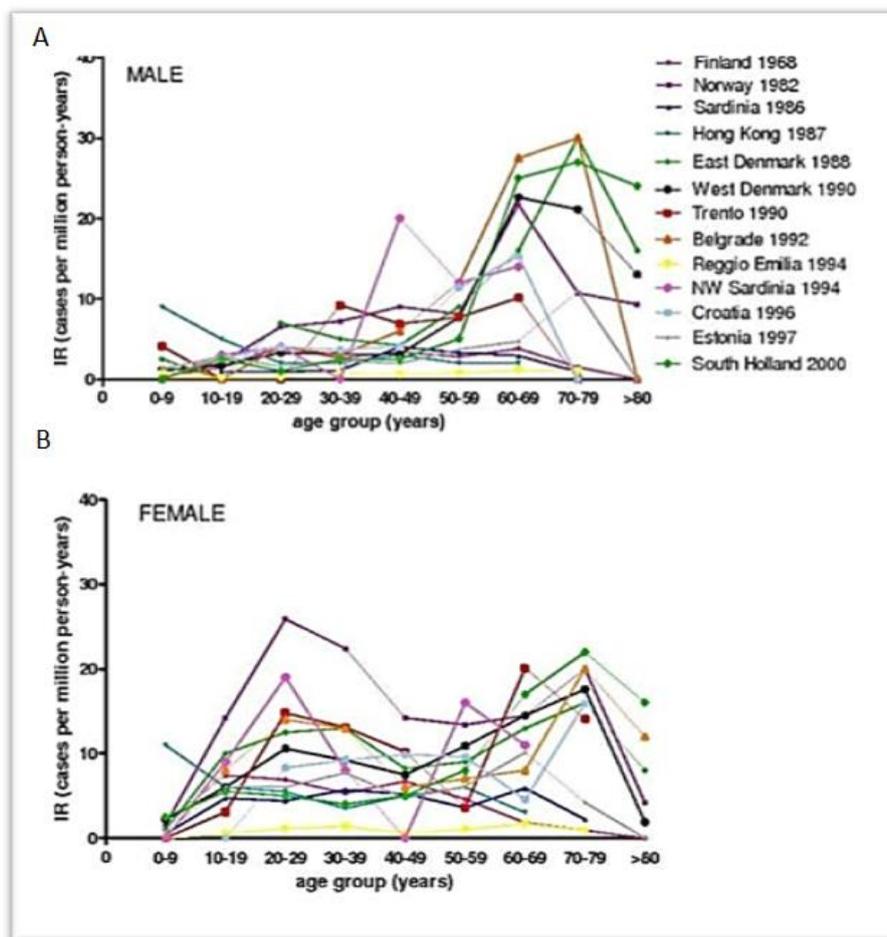


Figure 3 : Evolution de l'incidence de la myasthénie (cas par million d'habitants et par an) par tranche d'âge, pour les hommes (A) et les femmes (B), d'après Carr (17)

Après la confirmation du diagnostic, il est important d'identifier les comorbidités souvent associées à la myasthénie (23). La recherche de pathologies thymiques est indispensable (24). Des anomalies thymiques sont retrouvées dans environ 75 % des cas (24). Parmi elles, les thymomes (tumeurs épithéliales du thymus) concernent 10 à 15 % des patients myasthéniques (23,25). Une hyperplasie thymique (thymus macroscopiquement normal mais caractérisé par la prolifération de follicules germinatifs à centre clair) est observée chez environ 65 % des patients myasthéniques (26). Il est parfois retrouvé des reliquats thymiques (thymus involué résiduel).

Les myasthénies associées aux thymomes peuvent survenir autant chez les femmes que chez les hommes, quel que soit l'âge, bien qu'il semblerait exister un pic d'incidence dans la cinquième décennie (27). Les myasthénies associées aux hyperplasies thymiques concernent une majorité de femmes (1,11), avec un début de maladie précoce (préférentiellement avant l'âge de 40 ans). Les pathologies thymiques (thymome ou hyperplasie thymique) sont le plus souvent associées à la présence d'anticorps anti-Rach (1), dont les taux semblent plus élevés en présence d'un thymome. La présence de ce dernier semble également corrélée à l'existence d'une myasthénie cliniquement plus sévère (28), notamment chez les patients de moins de 60 ans (29,30). Enfin, l'existence d'un thymome s'associerait dans 8 à 33 % des cas à une autre néoplasie (28,31).

Il est ensuite nécessaire de rechercher d'autres pathologies auto-immunes associées, présentes dans environ dans 10 à 15 % des cas (23,32). Les pathologies les plus fréquemment retrouvées sont les dysthyroïdies (5 à 8 % de maladie de Basedow, 2 à 4 % de thyroïdite d'Hashimoto). La polyarthrite rhumatoïde toucherait environ 2 à 4 % des patients myasthéniques et le lupus érythémateux disséminé 2% des patients. Cette association de

pathologies auto-immunes semble survenir le plus souvent chez les femmes, et dans le cadre de myasthénies séropositives, à anticorps anti-Rach.

Le traitement de la myasthénie doit être adapté en fonction de la sévérité et de la forme évolutive de la maladie, selon les recommandations du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) (6). Il est important de distinguer les traitements de fond et les traitements de crise (33). Les anticholinestérasiques (pyridostigmine bromide [Mestinon®] ou ambenonium chloride [Mytelase®]) sont les traitements symptomatiques de référence (1). Lors d'une crise myasthénique, des traitements immunomodulateurs d'action rapide sont à envisager : il peut s'agir soit des échanges plasmatiques (EP), soit des immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Ces deux thérapeutiques ont des efficacités similaires avec une durée d'action n'excédant pas six semaines (6).

Si les symptômes myasthéniques ne sont pas suffisamment contrôlés par l'utilisation seule des anticholinestérasiques, il est possible d'introduire en première intention des corticoïdes et/ou un immunosuppresseur : Azathioprine (Imurel®) ou Mycophénolate mofetil (Cellcept®). Des traitements de seconde ligne (Rituximab [Mabthera®], Ciclosporine [Neoral®], Tacrolimus [Prograf®] ou encore Cyclophosphamide [Endoxan®] seront à discuter si la situation n'est pas stable sous traitement de première ligne.

La thymectomie fait partie intégrante du traitement dans le cas où la myasthénie est associée à un thymome. S'il n'existe pas de pathologie thymique, la thymectomie peut s'envisager dans le cadre d'une pathologie à anticorps anti-Rach, chez des patients jeunes, afin d'augmenter la probabilité de rémission ou d'amélioration de la maladie (26). Une étude prospective randomisée de 2019 (34,35) a prouvé le bénéfice de ce geste chirurgical chez des

patients âgés de 18 à 65 ans, dépourvu de thymome, dans le cadre d'une myasthénie généralisée séropositive de diagnostic récent (moins de 5 ans). La résection thymique, en association avec des corticoïdes, permet une amélioration du score fonctionnel de la myasthénie et de la corticodépendance, en comparaison avec une prise en charge par corticothérapie seule. Ce bénéfice persiste jusqu'à cinq ans après le geste chirurgical.

Devant l'absence de données épidémiologiques françaises et la grande variabilité des données rassemblées dans deux grandes revues de la littérature (17,18) regroupant majoritairement des pays occidentaux, nous proposons de réaliser une étude sur l'épidémiologie de la myasthénie en France. Nous avons analysé les données de l'EGB (échantillon généraliste de bénéficiaires), représentatif de la population bénéficiant de l'assurance maladie en France (SNIIRAM). Nous avons également effectué une étude sur la cohorte du centre de référence des maladies neuromusculaires rares au CHU de Clermont-Ferrand, en analysant l'épidémiologie, les comorbidités et la prise en charge thérapeutique des patients myasthéniques.

2 METHODES

2.1 *Etude de l'EGB*

2.1.1 Type d'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive rétrospective grâce à l'utilisation des données de l'EGB, en France. L'EGB, acronyme d'« échantillon généraliste de bénéficiaires » est un échantillon représentatif de la population protégée par l'assurance maladie, en France. Il résulte d'un sondage au 1/97^{ème} sur le numéro de Sécurité Sociale (NIR) des bénéficiaires, qu'ils aient perçu ou non des remboursements. Cet échantillon est géré par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), depuis l'Arrêté ministériel du 20 juin 2005 (36). L'EGB recense plus de 600 000 bénéficiaires. Il couvre le régime général depuis 2003 (hors sections locales mutualistes : fonctionnaires et étudiants), la Mutualité Sociale Agricole (MSA) depuis 2010 et le Régime Social des Indépendants (RSI) depuis 2011. L'EGB est un échantillon vivant qui s'enrichit tous les trimestres, en prenant en compte les entrées (naissances, nouvelles affiliations) et les sorties (décès, changements de régime). Il regroupe des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques des bénéficiaires contenues dans les bases de données des différents régimes (âge, sexe, date de décès, caisse d'affiliation et affiliation à la complémentaire santé solidarité) ainsi que les données médicales contenues dans le Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIRAAM). L'échantillon contient les codes détaillés des actes de biologie, des dispositifs médicaux et des actes techniques médicaux selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). Il inclut des informations concernant les professionnels de santé rencontrés (spécialité, nature d'exercice) et les établissements de

soins. Le panel comporte aussi les données médicalisées hospitalières du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) avec les informations concernant les diagnostics posés (principal, relié, associé) selon la CIM 10 (Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} version), cela pour chaque séjour hospitalier du bénéficiaire. L'EGB contient également les affections de longue durée (ALD), recueillies selon leur code CIM 10. Enfin, il comporte l'ensemble des médicaments remboursés classés selon leur code « Anatomical Therapeutic Chemical » (ATC), à l'exception des médicaments rétrocédés par l'hôpital. Les données ainsi collectées sont conservées pendant 20 ans au-delà de l'année en cours.

2.1.2 Population étudiée

Nous avons réalisé un algorithme pour inclure les patients myasthéniques, parmi les données de l'EGB. Le diagnostic de myasthénie était posé selon l'algorithme suivant :

1. La présence du codage G70 ou G700 en ALD (myasthénie)
2. La présence du codage G70 en PMSI, correspondant à un séjour hospitalier ET au moins 3 délivrances de traitement anticholinestérasique (non prescrits par un gastroentérologue)
3. Au moins 3 délivrances de traitement anticholinestérasique (non prescrits par un gastroentérologue) ET la réalisation d'une biologie (recherche d'anticorps spécifiques de la myasthénie) ou d'un ENMG
4. Au moins 12 délivrances de traitement anticholinestérasique (non prescrits par un gastroentérologue)

5. Au moins 1 délivrance de traitement anticholinestérasique (non prescrits par un gastroentérologue) ET décès survenu moins d'un mois après la fin du traitement

Nous avons exclu les délivrances de traitement anticholinestérasique par des gastroentérologues, le Mestinon® étant également utilisé pour le traitement de l'atonie intestinale (37). Dans cette indication, les durées de traitement sont limitées, et dépassent rarement trois mois consécutifs.

La date de début de la maladie correspond soit à la date de mise en place de l'ALD, soit à la première cotation en PMSI, soit à la mise en place d'un traitement anticholinestérasique. Nous avons étudié grâce à l'EGB, les caractéristiques suivantes des patients myasthéniques : l'incidence par âge et par sexe, la prévalence, ainsi que les comorbidités associées (maladies auto-immunes, thymome et thymectomie, néoplasie).

2.1.3 Analyse statistique

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS-9.3 (SAS Institute, USA) et Stata v15 (StataCorp, College Station, Texas, USA). Les données sont décrites par des fréquences et pourcentages pour les critères catégoriels et par des moyennes plus ou moins écarts-types (ou médiane et intervalles interquartiles, minimum et maximum) pour les critères quantitatifs. L'incidence, en fonction de l'âge et du sexe, est estimée en million d'habitants et par an. Celle-ci a été calculée en faisant la division du nombre de cas de myasthénie dans chaque tranche d'âge et pour chaque sexe par le nombre de personnes de ces mêmes tranches d'âge et de sexe dans la population de l'EGB. La prévalence a été calculée sur la base de l'EGB également, par année, en associant les cas prévalents et les cas déjà connus de myasthénie, et en ôtant les cas décédés l'année précédente. Bien que les données soient disponibles à partir de

l'année 2007, cette première année n'a pas été prise en compte en raison de l'observation d'un effet rebond cette année-là, pouvant fausser les résultats. Tous les tests sont bilatéraux et une p-value < 5% a été considérée statistiquement significative.

2.1.4 Considérations légales

L'EGB garantit la confidentialité de l'intégralité des données et de l'anonymat. Elle a fait l'objet d'un accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) le 14 juin 2005. La loi du 20 juin 2005 et la CNIL encadrent strictement l'utilisation et l'accès à l'EGB pour permettre la protection des données individuelles. Les identifiants des individus sont anonymisés de manière irréversible avant d'être envoyés et stockés vers le SNIIRAM. Afin de garantir la confidentialité des informations, l'alimentation de l'EGB repose sur un double cryptage des identifiants des bénéficiaires, dans les bases administratives des régimes d'une part, dans le SNIIRAM d'autre part. Les données médicales ne sont accessibles que par un nombre restreint d'utilisateurs (médecins, chercheurs) autorisés.

2.2 *Données locales*

2.2.1 Type d'étude

Nous avons également réalisé une étude descriptive et rétrospective sur la cohorte de patients myasthéniques, suivis au CHU de Clermont-Ferrand sur la période 2007 à 2017. Ces patients ont bénéficié d'au moins une consultation avec un neurologue au sein du centre de référence des maladies neuromusculaires rares, au CHU de Clermont-Ferrand. Ce diagnostic était confirmé par la présence d'anticorps (anti-Rach ou anti-Musk) et/ou la présence d'arguments électroneuromyographiques et/ou une clinique compatible ainsi qu'une efficacité des traitements symptomatiques, notamment des anticholinestérasiques. Les

données suivantes ont été recueillies de façon rétrospective, grâce aux dossiers médicaux : âge, sexe, date du diagnostic, présence d'anticorps, présence de thymome et réalisation d'une thymectomie, association avec des maladies auto-immunes ou pathologies néoplasiques, décès, informations sur le traitement de fond et les éventuels traitements de crise.

2.2.2 Analyse statistique

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS-9.3 (SAS Institute, USA) et Stata v15 (StataCorp, College Station, Texas, USA). Les données sont décrites par des fréquences et pourcentages pour les critères catégoriels et par des moyennes plus ou moins écarts-types pour les critères quantitatifs. Pour la recherche d'association entre variables catégorielles, un test de chi-2 a été réalisé (ou test exact de Fisher si nécessaire). Tous les tests sont bilatéraux et une p-value < 5% a été considérée statistiquement significative.

3 RESULTATS

3.1 Résultats sur les données de l'EGB

3.1.1 Incidence

Sur la période 2008-2018 (FIGURE 4), 331 cas nouvellement diagnostiqués de myasthénie ont été retrouvés dans la base EGB, correspondant à une incidence moyenne de 50,15 cas par million d'habitants et par an. L'incidence moyenne chez les femmes est évaluée à 56,37 cas par million d'habitants et par an, et chez les hommes à 43,99 cas par million d'habitants et par an.

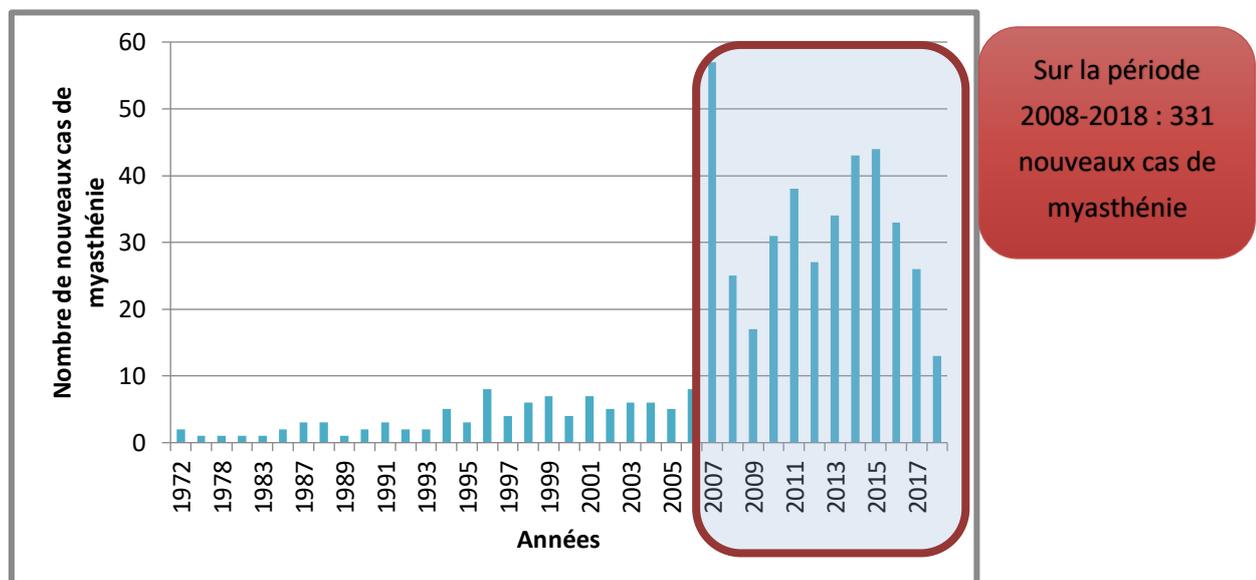


Figure 4 : Nombre de nouveaux cas de myasthénie sur les données de l'EGB, entre les années 2008 et 2018

3.1.2 Prévalence

Sur la période 2008-2018, la prévalence de la myasthénie, évaluée sur la base de l'EGB, varie entre 330 et 580 cas par million d'habitants (FIGURE 5).

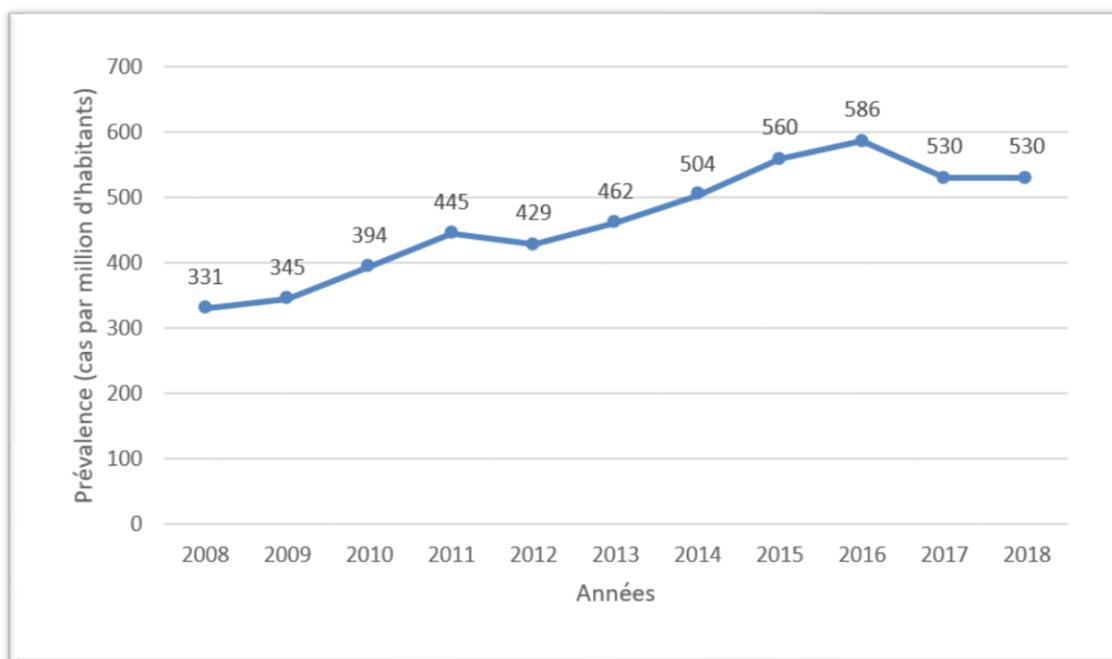


Figure 5 : Evolution de la prévalence de la myasthénie (nombre de cas par million d'habitants) en France, à partir des données de l'EGB, entre les années 2008 et 2018

3.1.3 Sex-ratio

Le sex-ratio H/F, calculé sur la période 2008-2018, est de 0,75 (un diagnostic de myasthénie a été posé chez 142 hommes et 189 femmes). Il n'existe pas de modification du sex-ratio en fonction de l'âge au moment du diagnostic (FIGURE 6) qu'il soit inférieur à 50 ans (sex-ratio à 0,78), ou supérieur à 50 ans (sex-ratio à 0,75).

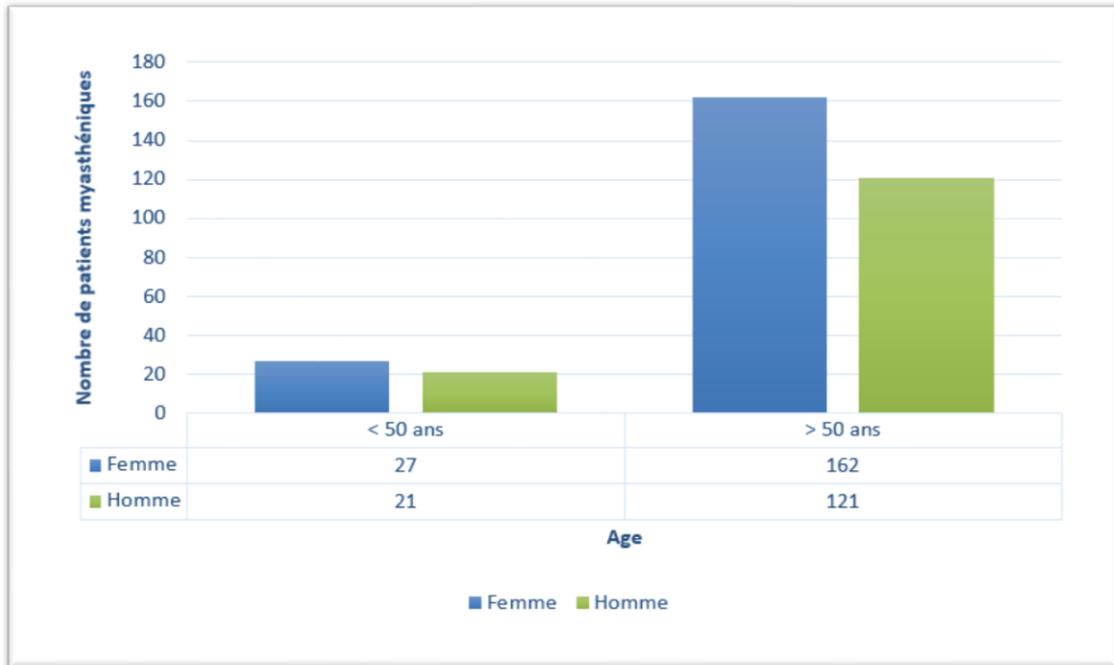


Figure 6 : Répartition des nouveaux cas de myasthénie entre 2008 et 2018, en fonction de l'âge au moment du diagnostic et du sexe

3.1.4 Evolution de l'incidence selon l'âge et le sexe

Une augmentation croissante de l'incidence est observable au fil des années, que ce soit chez les hommes ou chez les femmes (FIGURE 7), de façon exponentielle. Il faut noter qu'il existe un premier pic d'incidence pour la population féminine entre 40 et 60 ans et un deuxième entre 70 et 80 ans. Pour les hommes, le pic d'incidence se situe dans la septième décennie.

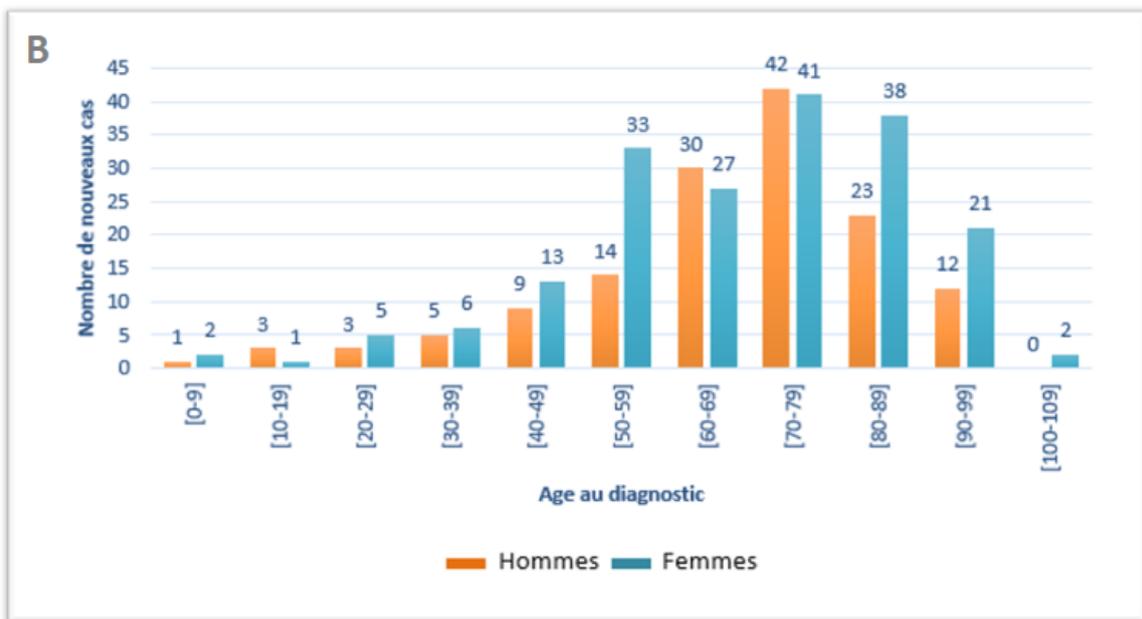
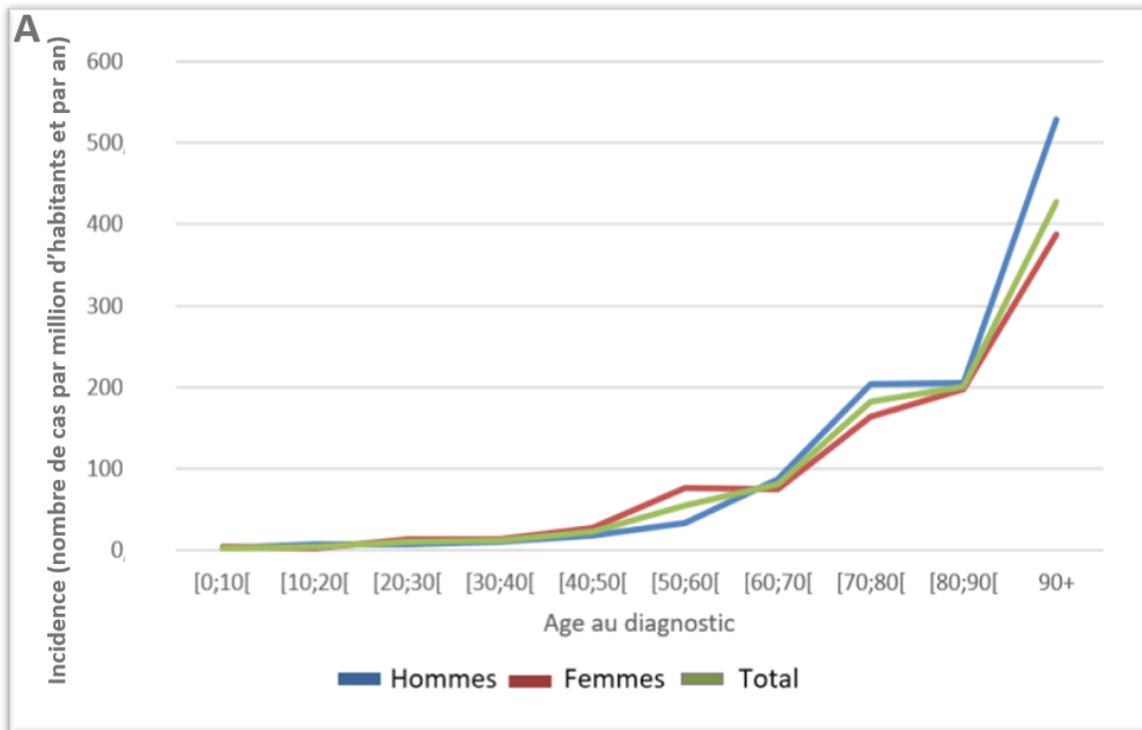


Figure 7 : Répartition de l'incidence (A) et du nombre de nouveaux cas (B) de myasthénie, entre 2008 et 2018, en fonction du sexe et de l'âge au moment du diagnostic.

3.1.5 Comorbidités

Le pourcentage de thymomes, quel que soit l'anatomopathologie, des patients myasthéniques de l'EGB est supérieur à celui de l'ensemble des patients de l'EGB (TABLEAU 1). Le pourcentage de thymectomie est également plus important chez les patients myasthéniques (4,53 %) que dans l'ensemble des patients de l'EGB (0,0043 %) ($p < 0,001$).

Les dysthyroïdies sont également plus de trois fois plus fréquentes chez les patients myasthéniques que dans l'ensemble de la population de l'EGB. Concernant les autres pathologies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, maladie de Biermer), le nombre de cas est trop faible chez les patients myasthéniques de l'EGB. Il n'a pas été possible de réaliser de comparaison avec l'ensemble des patients de l'EGB.

La proportion de cancers semble plus élevée chez les patients myasthéniques (présence d'une néoplasie dans 24,5 % des cas) que dans la population totale de l'EGB (10,3 % des cas).

Comorbidités	Patients myasthéniques dans la base de l'EGB (331 patients)	Population totale de l'EGB (600 000 patients)	p value
Cancer, N (%)	81 (24,47 %)	62 084 (10,34 %)	< 0,001
Dysthyroïdie, N (%)	29 (8,76 %)	16 643 (2,77 %)	< 0,001
Thymome, N (%)	15 (4,53 %)	161 (0,027 %)	< 0,001

Tableau 1 : Pourcentage des comorbidités des patients myasthéniques présents dans la base de données de l'EGB et de la totalité de l'EGB (exprimé en nombre de patients et en pourcentage)

3.2 Résultats sur la cohorte du centre de référence clermontois

3.2.1 Données démographiques

Sur la période 2007-2017, 161 patients myasthéniques ont bénéficié d'au moins une consultation au CHU de Clermont-Ferrand, dont 80 femmes (49,7 %) et 81 hommes (51,3 %). Sur les données disponibles de cette cohorte, soit 160 patients, l'âge moyen au diagnostic est de 55,5 ans (+/- 20,6 ans). Il est plus précoce chez les femmes [en moyenne 50,3 ans (+/- 22,2 ans)] que chez les hommes [en moyenne 60,8 ans (+/- 17,5 ans)] ($p = 0,0012$).

Il existe une prédominance féminine (sex-ratio à 0,57) dans la population myasthénique ayant débuté sa maladie avant 50 ans, alors qu'après l'âge de 50 ans le sex-ratio s'inverse avec une prédominance masculine (sex-ratio à 1,47) (FIGURE 8) ($p = 0,004$).

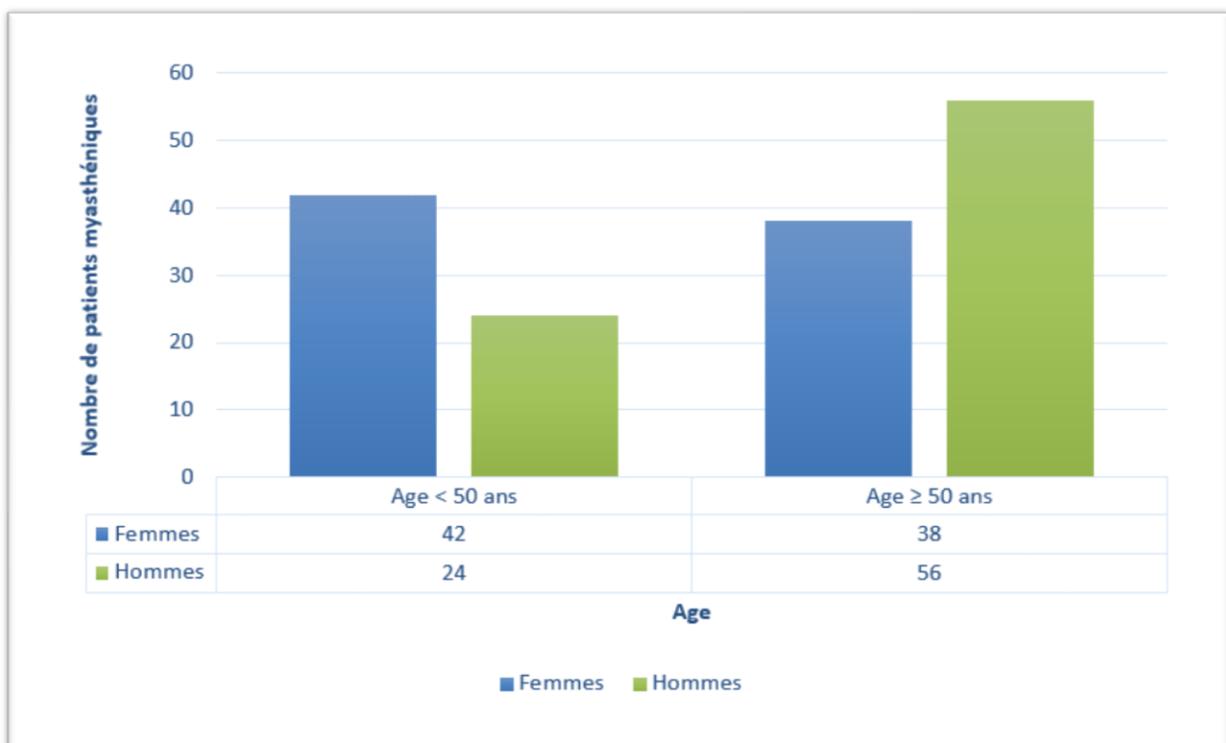


Figure 8 : Répartition des patients myasthéniques de la cohorte de patients clermontois en fonction de l'âge au moment du diagnostic et du sexe

Concernant la répartition des patients de la cohorte clermontoise en fonction de leur sexe et de leur âge au diagnostic (*FIGURE 9*), il faut noter que dans la population féminine, il existe un pic d'incidence dans la troisième décennie. En revanche, pour les hommes, deux pics d'incidence se dessinent, dans la quatrième et la septième décennie.

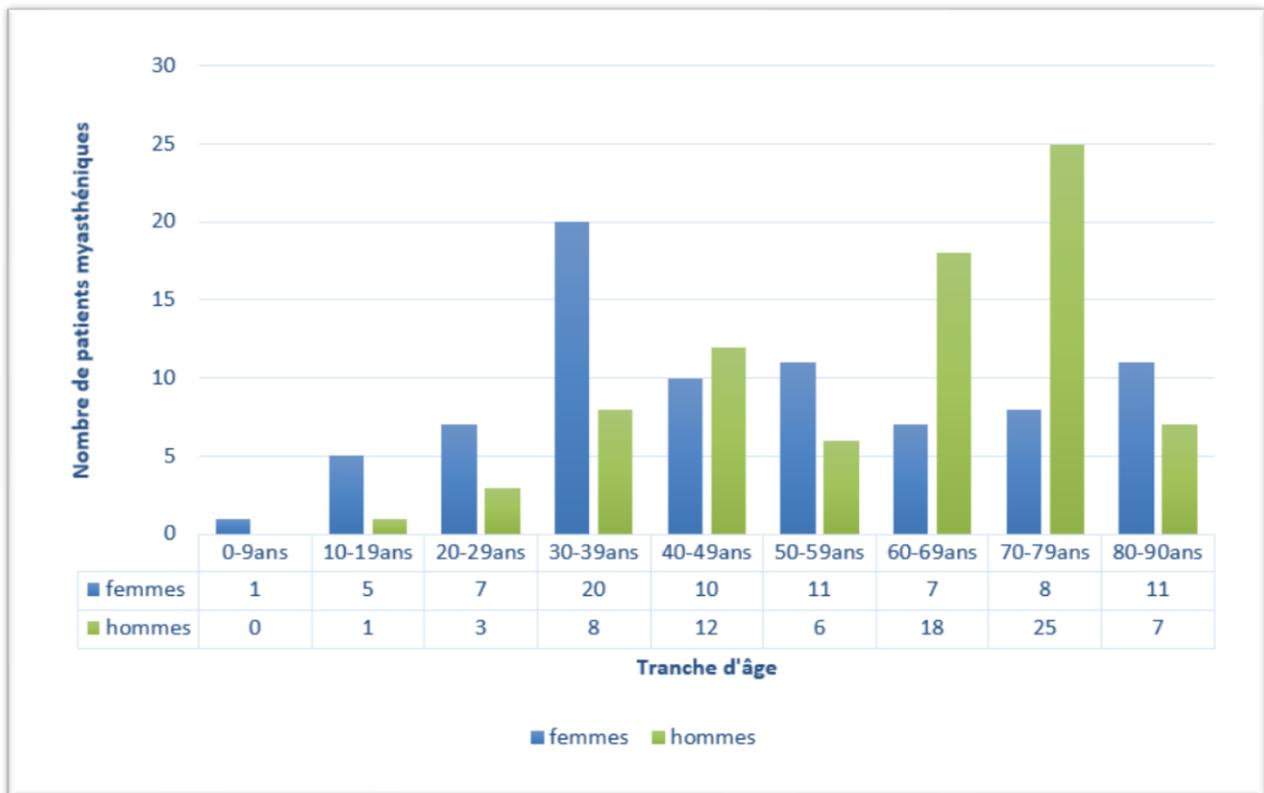


Figure 9 : Répartition des patients myasthéniques de la cohorte de patients clermontois en fonction de l'âge au moment du diagnostic et du sexe, par tranches d'âge

3.2.2 Données sérologiques

Les données sérologiques étaient disponibles pour 154 patients présents dans la file active du centre de référence. Une positivité des anticorps anti-Rach était retrouvée chez 119 patients, soit dans 77.3 % des cas avec 48,7 % d'homme et 51,2 % de femme ($p = 0,56$). Les patients restants étaient séronégatifs, aucun d'entre eux n'avait d'anticorps anti-Musk.

3.2.3 Pathologies thymiques

Concernant la pathologie thymique, les données étaient disponibles pour 151 patients. Un thymome a été retrouvé chez 33 patients, soit dans 22,5 % des cas. Sur ces 33 patients, il y a 19 femmes (57,6 %) et 14 hommes (42,4 %), avec un âge au moment du diagnostic plus faible (48,8 +/- 16,3 ans), par rapport à la population n'ayant pas de thymome (58,1 +/- 20,7 ans) ($p = 0,0096$). Il n'y a pas de différence significative concernant l'âge au moment du diagnostic en fonction du sexe. Le résultat anatomopathologique n'était pas disponible pour un patient. Sur les données disponibles des 32 patients restants, 22 thymomes étaient bénins (64,7%). Une hyperplasie thymique a été retrouvée chez 6 patients (3,9 %). Bien que l'effectif soit faible, il est retrouvé une majorité de femmes (4, soit 66,7 %), et la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 24,7 ans (+/- 6,5 ans).

Une thymectomie a été réalisée chez 46 patients (30,1 %) de la cohorte, sur les 153 patients pour lesquels les données étaient disponibles. Ce geste chirurgical a été pratiqué sur 30 thymomes (20 thymomes bénins, 10 thymomes malins), 6 hyperplasies thymiques, 3 reliquats thymiques, les données étaient manquantes pour les 7 patients restants. Parmi les patients ayant eu une thymectomie, il est noté une majorité de femmes [30 femmes (65,22 %) contre 16 hommes (34,78 %)] ($p = 0,016$) et un âge au moment du diagnostic plus précoce (40,9 +/- 16,3 ans) que ceux n'ayant pas eu de thymectomie (62,0 +/- 18,4 ans) ($p = 0,0001$).

3.2.4 Pathologies auto-immunes associées

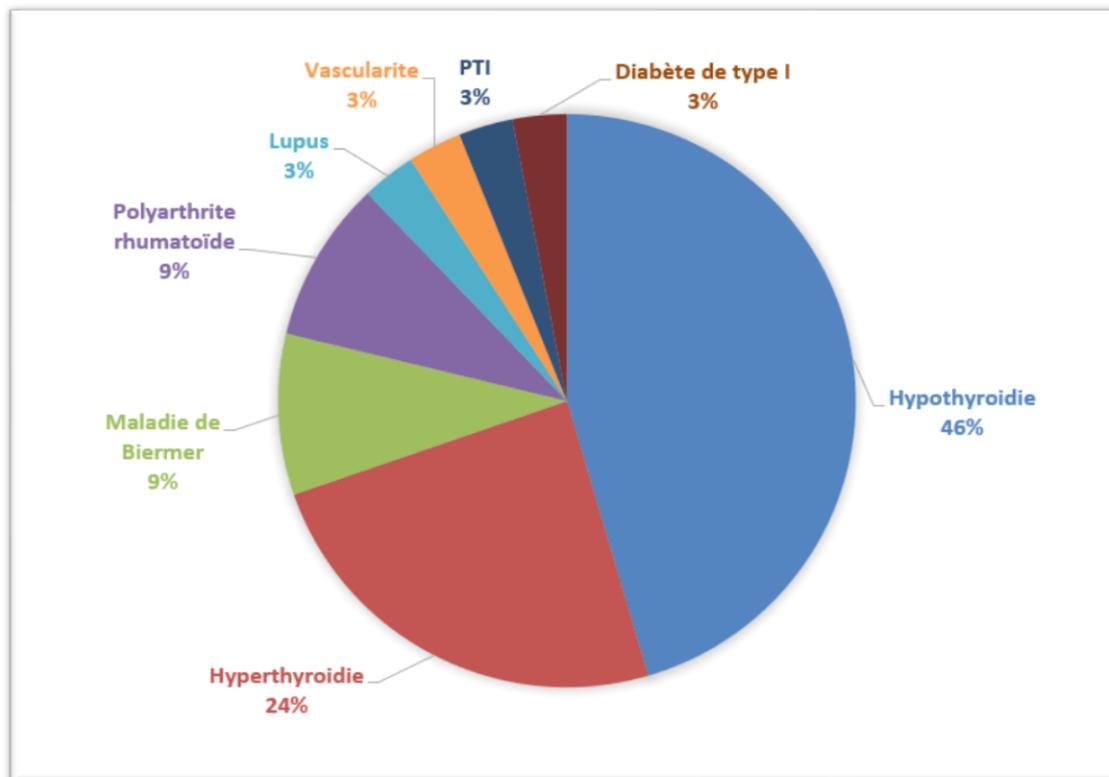


Figure 10 : Répartition des maladies auto-immunes associées à la myasthénie pour les patients de la cohorte clermontoise

Les données concernant les pathologies auto-immunes associées à la myasthénie étaient disponibles pour 145 patients. Il a été identifié une autre pathologie auto-immune chez 31 patients, soit dans 21,4 % des cas. La pathologie thyroïdienne est la plus fréquemment retrouvée (FIGURE 10). 23 patients (15,8 %) ont présenté une dysthyroïdie, 15 patients avaient une hypothyroïdie (10,3 %) et 8 une hyperthyroïdie (5,5 %). Une thyroïdectomie a été effectuée chez 11 patients (7,6 %). Les dysthyroïdies concernent majoritairement les femmes, dans 89,2 % des cas ($p < 0,001$). Les autres pathologies auto-immunes ne concernent qu'un faible effectif de notre cohorte : 3 patients ont une maladie de Biermer, 3 patients une

polyarthrite rhumatoïde, 1 patient un lupus, 1 patient un diabète de type I, 1 patient un purpura thrombopénique immunologique et 1 patient une vascularite.

3.2.5 Pathologies néoplasiques extra-thymiques

Selon la base de données clermontoise, il n'a pas été possible de mettre en évidence un lien de temps entre le diagnostic de néoplasie et l'apparition de la myasthénie. De plus, il n'a pas été possible de savoir la temporalité entre les éventuels traitements immunosuppresseurs et le diagnostic de néoplasie. Sur les 141 patients avec des données renseignées, 36 patients (25,5 %) ont eu au moins une pathologie néoplasique, au cours de leur vie. Au moment de l'étude, 28 d'entre eux (19,9 %) avaient eu un seul cancer, 5 patients (3,5 %) avaient eu deux cancers, 2 patients (1,4 %) avaient eu trois cancers et 1 (0,7 %) avait eu quatre cancers. La répartition de ces cancers est indiquée dans la *FIGURE 11*.

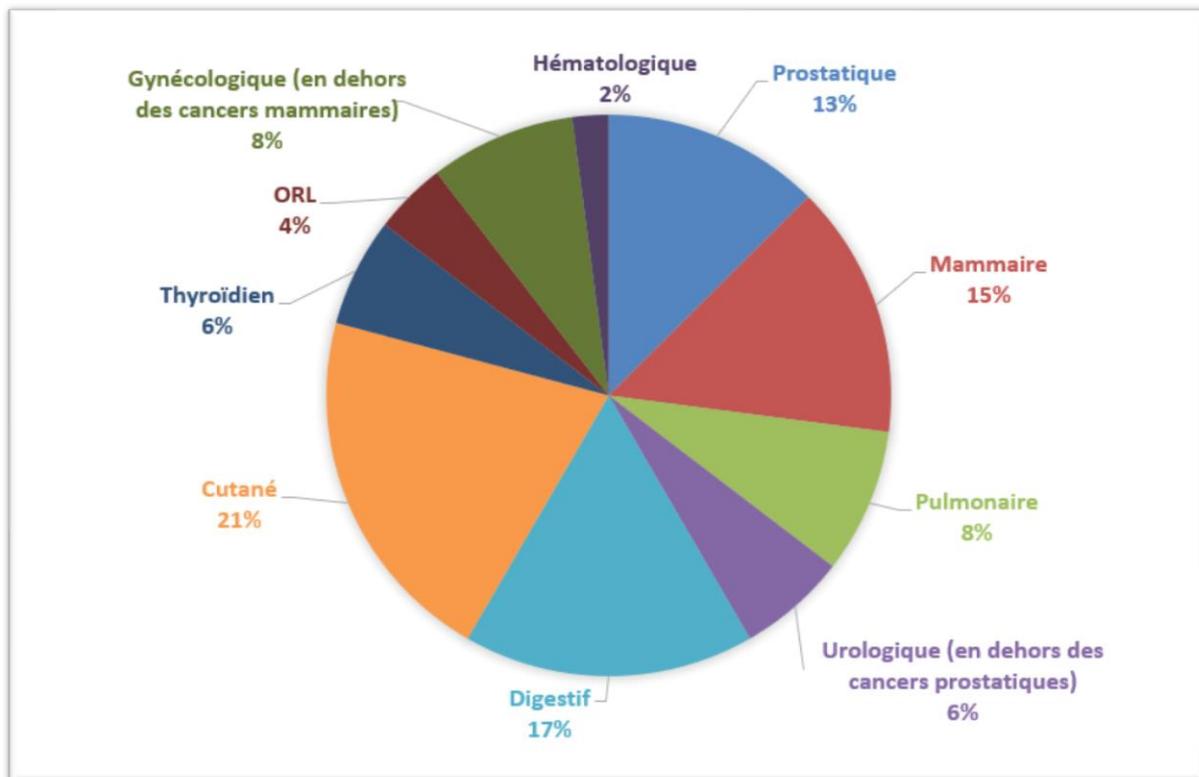


Figure 11 : Répartition des néoplasies extra-thymiques associées à la myasthénie pour les patients de la cohorte clermontoise

Parmi les 36 patients ayant eu une pathologie néoplasique, une majorité d'entre eux ont bénéficié d'au moins un traitement immunosuppresseur : 24 patients (66,7 %) ont eu un traitement par corticoïdes, 9 patients (25 %) ont bénéficié d'un traitement par Imurel®, 5 patients (13,9 %) ont eu un traitement par Cellcept® et enfin 3 patients (8,3 %) ont eu des injections de Rituximab®.

L'étude de notre base de données ne met pas en évidence de lien entre thymome et sur-risque de cancer. Les patients avec un thymome développent une autre néoplasie dans 19,3 % des cas. En revanche, les patients sans thymome ont une néoplasie extra thymique dans 26,9 % des cas ($p = 0,394$).

3.2.6 Décès

Il n'a pas été possible de déterminer avec précision le nombre de décès dans la cohorte de patients clermontois, de nombreuses données de suivi n'étant pas disponibles.

3.2.7 Traitements

3.2.7.1 Traitements de fond

Les données concernant les traitements de fond sont disponibles pour 159 patients. Au sein de cette cohorte, 158 patients ont été traité au cours de leur suivi par un traitement anticholinestérasique (Mestinon® ou Mytelase®), soit 99,4 % des patients. Sur cette même cohorte, 102 patients (64 %) ont bénéficié d'une corticothérapie (sans que l'on puisse en préciser la durée ni la posologie). Sur ces 159 patients, 57 d'entre eux (35,8 %) ont eu recours à un traitement par Imurel®, 27 patients (17 %) à un traitement par Cellcept® et enfin 9 patients (5,7 %) à un traitement par Rituximab®. Il n'a pas été possible de détailler les

posologies et les durées d'administration de chaque traitement, d'après notre base de données.

Parmi les 69 patients ayant bénéficié d'un traitement par immunosuppresseur (Imurel®, Cellcept® ou Rituximab®), 52 patients (75,3 %) avaient déjà eu une corticothérapie au préalable. En revanche, 12 patients (17,4 %) ont eu au moins un traitement immunosuppresseur sans corticothérapie antérieure.

3.2.7.2 *Traitement de crise*

Les données concernant les traitements de crise étaient disponibles pour 151 patients. Sur cette cohorte, 98 patients (64,9 %) ont déjà eu au moins une cure d'immunoglobulines. Une plus faible proportion d'entre eux, 16 patients (10,6 %), ont déjà bénéficié d'échanges plasmatiques dans le cadre d'une poussée myasthénique. Le recours à des IgIV ou à des EP est statistiquement associé à l'utilisation d'un traitement de fond par corticoïdes ou immunosuppresseur (Imurel®, Cellcept® ou Rituximab®). En effet, 87,7 % des patients ayant eu au moins une fois des IgIV ont eu une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur (contre 48,1 % des patients qui n'ont jamais eu d'IgIV, $p < 0,001$). Les patients ayant eu au moins une fois des EP ont tous bénéficié d'une corticothérapie ou d'un traitement immunosuppresseur. Il n'a pas été possible d'indiquer une temporalité entre la mise en place d'une corticothérapie ou d'un traitement immunosuppresseur et les traitements de crise, à partir de notre base de données.

4 DISCUSSION

Ce travail, réalisé grâce à l'EGB, est l'un des premiers à décrire l'épidémiologie de la myasthénie en France. Des études préalables confirment la représentativité de l'EGB par rapport à la population générale, avec une répartition par tranches d'âges équivalentes (36). Nos résultats seront à confirmer par une étude pharmaco-épidémiologique observationnelle sur les données exhaustives de l'Assurance maladie française. L'étude de l'EGB a cependant plusieurs limites qui reposent essentiellement sur les contraintes liées à l'utilisation de cette base de données. L'algorithme construit permet de retrouver un maximum de patients diagnostiqués myasthéniques, mais l'exhaustivité des cas ne peut pas être garantie.

Ce travail effectué à partir de la base EGB semble modifier les connaissances épidémiologiques de la myasthénie, basées sur de nombreuses études réalisées principalement dans les pays occidentaux et notamment ceux d'Europe du Nord, et datant toutes de plus de vingt ans (17,18). En effet, l'incidence de la myasthénie est évaluée à plus de 50 cas par million d'habitants et par an (contre 3 à 30 cas par million d'habitants et par an dans la littérature). La prévalence est estimée entre 300 et 600 cas par million d'habitants (contre 15 à 180 cas par million d'habitants dans la littérature). Ces différences importantes peuvent s'expliquer par plusieurs hypothèses que notre travail ne permet pas d'étayer. La méthodologie des études retrouvées dans la littérature (18) est basée majoritairement sur des analyses rétrospectives (étude de dossiers médicaux ou de bases de données hospitalières) qui ne sont donc probablement pas suffisamment exhaustives. La méthodologie de l'étude sur l'EGB est sans doute beaucoup plus performante pour le recensement des patients atteints de myasthénie. Par ailleurs, les données de l'EGB que nous avons utilisées sont plus récentes (période 2008-2018), que les données de la littérature qui regroupent des

études majoritairement publiées entre 1970 et 2000. Les différences épidémiologiques constatées peuvent donc éventuellement s'expliquer par une modification de facteurs environnementaux distincts sur notre période d'analyse par rapport aux études antérieures. Enfin, cette augmentation des taux d'incidence et de de prévalence peut également s'expliquer par l'amélioration des techniques de diagnostic (7) (découverte de nouveaux anticorps et optimisation des techniques ENMG) d'une part et avec la meilleure reconnaissance de cette maladie par les différents acteurs médicaux (16) d'autre part. La base de données des patients du centre de référence des maladies neuromusculaires rares du CHU de Clermont-Ferrand n'a pas permis de calculer une incidence ou une prévalence, cette base de données n'ayant pas été construite dans un but d'exhaustivité régionale.

La myasthénie est habituellement décrite comme une pathologie auto-immune touchant principalement la femme jeune. Dans deux revues de la littérature (17,18) regroupant une trentaine d'études, deux pics d'incidence se dessinent dans la population féminine, avec une augmentation des diagnostics de myasthénie entre l'âge de 20 à 40 ans et entre l'âge de 50 à 70 ans. Dans l'étude sur l'EGB, nous retrouvons ces deux mêmes pics mais décalée dans le temps, d'une vingtaine d'années, entre les âges de 40 et 60 ans et entre 70 et 80 ans. Concernant la population masculine, dans la littérature, un pic d'incidence de la myasthénie est décrit vers l'âge de 40 ans, avec une augmentation croissante des cas après cet âge-là. Dans l'étude sur l'EGB, le pic d'incidence chez l'homme se situe vers l'âge de 70 ans. Cette maladie semble donc toucher une population beaucoup plus âgée que ce qui est classiquement décrit et ce quel que soit le sexe, même si l'analyse de la base clermontoise qui n'est qu'une représentation partielle et biaisée de la population auvergnate, vient nuancer cette hypothèse. En effet, nous retrouvons dans cette base de données locale un pic

d'incidence dans la troisième décennie pour la population féminine et deux pics d'incidence aux âges de 40 et 70 ans chez les hommes. L'augmentation de la fréquence de la myasthénie chez le sujet âgé peut trouver différentes explications au premier plan desquelles il faut citer le vieillissement progressif de la population française (38). Les formes atypiques de myasthénie potentiellement retrouvées chez le sujet âgé (39) (tel qu'une atteinte oculaire pure ou une dysarthrie/dysphagie isolée) sont également plus facilement diagnostiquées actuellement du fait d'une meilleure connaissance interdisciplinaire de la pathologie (neurologue, ORL, ophtalmologue,...) et peuvent ainsi participer à cette évolution épidémiologique. Celle-ci est retrouvée dans d'autres études (40,41) à l'instar du travail réalisé en 2010 dans la province de Ferrara en Italie (40) qui rapporte notamment une nette augmentation des cas d'apparition tardive de myasthénie. Une augmentation de l'incidence est remarquable dans d'autres maladies auto-immunes comme par exemple la thyroïdite d'Hashimoto (42,43), la maladie cœliaque (44) ou encore le diabète de type I (45). Les diagnostics de maladie cœliaque en 1960 concernaient 4 % des personnes de plus de 60 ans (46), actuellement 20 à 34 % des patients nouvellement diagnostiqués ont plus de 60 ans. Les progrès dans le diagnostic de ces pathologies (amélioration des tests sérologiques par exemple, meilleure connaissance de la maladie chez les sujets âgés) mais aussi les facteurs environnementaux peuvent participer à ce changement de ces dernières décennies.

Concernant le sex-ratio H/F, les études de la littérature révèlent une majorité de femmes diagnostiquées myasthéniques avant l'âge de 50 ans. Après l'âge de 50 ans, le sex-ratio s'inverse, avec une prédominance masculine des patients, et il est observé une accentuation du sex-ratio H/F en faveur des hommes dans les âges les plus avancés. La base de données clermontoise, avec toutes les limites méthodologiques précédemment décrites, retrouve des

résultats identiques à ceux de la littérature. Par contre, les données de l'EGB soulignent une prédominance féminine, avec un sex-ratio H/F de 0,75, quel que soit la classe d'âge. Ce résultat devra être conforté par une étude exhaustive des données de l'assurance maladie française. Le sex-ratio d'autres maladies auto-immunes évolue dans le temps, comme par exemple dans la sclérose en plaques, où il est noté une augmentation de l'incidence dans la population féminine (47).

La recherche de thymome est indispensable dès le diagnostic de myasthénie posé. Celui-ci est classiquement retrouvé dans 10 à 15 % des cas (1). Dans notre cohorte clermontoise, dont l'objectif principal était d'étudier les comorbidités et la prise en charge thérapeutique des patients myasthéniques de la région Auvergne, un thymome est mis en évidence dans 22,5 % des cas. Ce pourcentage est nettement supérieur à ce qui est habituellement décrit. Cela s'explique probablement par un biais de sélection. Les patients présentant un thymome ont le plus souvent une myasthénie plus sévère (28), justifiant d'une prise en charge hospitalière, et parfois dans un centre de référence. De plus, à Clermont-Ferrand, les patients bénéficient tous d'une consultation avec un neurologue du centre de référence avant la réalisation d'une thymectomie, et sont donc répertoriés dans la base locale. Enfin, depuis quelques années, la thymectomie peut être effectuée chez un plus grand nombre de patients myasthéniques. Elle est systématiquement proposée dans le cadre de découverte en imagerie d'un thymome, mais elle est aussi proposée de plus en plus fréquemment, dans le cadre des hyperplasies ou des reliquats thymiques pour permettre, quel que soit l'âge, un meilleur contrôle thérapeutique de la pathologie (34,35). Cette extension d'indication a été facilitée par l'émergence de nouvelles techniques chirurgicales (tels que la thoracoscopie) beaucoup moins invasives et donc moins risquées sur la période per et post-opératoire (48,49). Il faut

cependant noter dans l'étude sur l'EGB des nombres de thymomes (3,5 %) et de thymectomies (4,5 %) très inférieurs aux données de la littérature. Cela traduit vraisemblablement une mauvaise estimation des cas de thymomes dans la base de l'EGB, à rattacher à une mauvaise cotation des actes en PMSI. Pour étayer cette hypothèse, il pourrait être intéressant de consulter le registre EPITHOR, la base de données épidémiologiques françaises de chirurgie thoracique, où sont répertoriés l'ensemble des thymectomies effectuées dans notre pays. L'exhaustivité du nombre de thymectomies lors de l'analyse de la base SNIIRAM pourrait être évaluée par la comparaison année par année du nombre de thymectomies déclarées dans les deux bases.

La présence d'une autre pathologie auto-immune associée à la myasthénie est classique. Les dysthyroïdies sont indispensables à dépister car elles sont présentes dans environ 7 à 12 % des cas (23,25). Un pourcentage similaire de dysthyroïdies est retrouvé dans la population myasthénique de l'EGB. Ce chiffre est plus élevé dans notre cohorte clermontoise (15,9 %). Les autres pathologies auto-immunes généralement associées à la myasthénie (maladie de Biermer, polyarthrite rhumatoïde, lupus) sont plus rares, et ne concernent qu'un faible nombre de patients.

A partir des données de l'EGB et de l'étude de la file active clermontoise, nous observons la présence d'une pathologie néoplasique chez environ 25 % des patients myasthéniques. Il n'a pas été possible de savoir si cette pathologie néoplasique a été mise en évidence avant ou après le diagnostic de myasthénie, ni même de connaître un lien de temporalité avec d'éventuels traitements immunosuppresseurs. Les résultats sont discordants dans la littérature. Certains articles rapportent une proportion de cancers plus importante chez les patients myasthéniques (50,51). En revanche, d'autres articles réfutent

cette affirmation (52). Dans la population générale (53), le risque cumulé de présenter une pathologie néoplasique sur la vie entière est en moyenne de 25 % pour la femme et de 33 % pour l'homme. Les résultats de la base de l'EGB ne sont donc pas supérieurs aux données de la population générale. Une attention particulière devra être portée sur l'analyse de la base de données complète du SNIIRAM afin de préciser le risque de cancer chez les patients myasthéniques, pour améliorer l'information et le suivi des patients.

L'étude de la base de données clermontoise a permis une analyse de la prise en charge thérapeutique du centre de référence et une comparaison avec les recommandations éditées par le PNDP, consacrées à cette pathologie (6). La quasi-totalité des patients myasthéniques bénéficie d'un traitement anticholinestérasique. Le recours à un traitement de fond (corticothérapie et/ou immunosuppresseur) est statistiquement associé à des poussées myasthéniques (avec la nécessité d'utiliser des traitements de crise, IgIV ou EP), et donc à une maladie plus sévère. La majorité des patients sous immunosuppresseur a bénéficié au préalable d'un traitement par corticoïdes (plus de 75 % des cas). En revanche, il n'a pas été possible de décrire clairement la prise en charge thérapeutique des patients myasthéniques de la base EGB, devant la difficulté à extraire les informations concernant leurs traitements. La temporalité des événements médicaux et des traitements entrepris ne peut être précisément décrite.

Conclusion

Ce travail effectué sur la base de l'EGB est un premier aperçu de l'épidémiologie de la myasthénie en France et nécessitera une étude exhaustive des données de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) pour conforter ces résultats.

Ces premières analyses semblent modifier nos connaissances de l'épidémiologie de la myasthénie. Les taux d'incidence et de prévalence en France paraissent nettement supérieurs aux données de la littérature disponibles pour les pays européens. La fréquence de cette pathologie apparaît nettement augmenter avec l'âge et les pics d'incidence, quel que soit le sexe, semblent plus tardifs qu'initialement décrits, avec un décalage d'une vingtaine d'années par rapport aux données précédemment publiées. Ces résultats soulèvent de nombreuses questions auxquelles notre travail ne permet pas de répondre puisqu'il n'existe pas d'étude comparable sur le plan méthodologique en France : est-ce une modification de l'histoire naturelle de la maladie ? Existe-t-il des facteurs environnementaux pouvant influencer sur l'épidémiologie de cette maladie auto-immune ? Ce changement épidémiologique est-il lié au vieillissement de la population des pays occidentaux ? Les taux élevés d'incidence et de prévalence retrouvés dans notre travail s'expliquent-ils grâce à l'amélioration des techniques diagnostiques et à la meilleure connaissance de la maladie par les professionnels de santé ? Il pourrait être intéressant, pour tenter de répondre à ces questions, d'effectuer très à distance une seconde analyse comparative de la base SNIIRAM.

Le Doyen de l'UFR de Médecine



Le Président du Jury
C.H.U. Gabriel Montpied
Clermont-Ferrand
Professeur P. CLAVELOU
Service de neurologie
N° RPPS 10003884895
N° FINESS 630760999

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* mai 2009;8(5):475-90.
2. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Review of Clinical Immunology.* juill 2012;8(5):427-38.
3. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* mars 2001;7(3):365-8.
4. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve.* juill 2011;44(1):36-40.
5. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthénie et auto-anticorps : physiopathologie des différentes entités. *La Revue de Médecine Interne.* juill 2014;35(7):413-20.
6. PNDS - Myasthénie autoimmune. 2015;79.
7. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* févr 2008;37(2):141-9.
8. Hendricks TM, Bhatti MT, Hodge DO, Chen JJ. Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study. *American Journal of Ophthalmology.* sept 2019;205:99-105.
9. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet.* 30 juin 2001;357(9274):2122-8.
10. Stojkovic T, Béhin A. Myasthénies oculaires : diagnostic et traitement. *Revue Neurologique.* déc 2010;166(12):987-97.
11. Meyer A, Levy Y. Geoepidemiology of myasthenia gravis [corrected]. *Autoimmun Rev.* mars 2010;9(5):A383-386.
12. Chiu HC, Vincent A, Newsom-Davis J, Hsieh KH, Hung T. Myasthenia gravis: population differences in disease expression and acetylcholine receptor antibody titers between Chinese and Caucasians. *Neurology.* déc 1987;37(12):1854-7.
13. Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: Is it different? *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1132:238-43.
14. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 23 juin 1994;330(25):1797-810.
15. Scherer K. Does This Patient Have Myasthenia Gravis? *JAMA.* 20 avr 2005;293(15):1906.
16. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* mars 2014;175(3):408-18.
17. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* 18 juin 2010;10:46.

18. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):171-83.
19. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol*. mars 2004;24(1):17-20.
20. Phillips LH, Torner JC. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology*. 1 nov 1996;47(5):1233-8.
21. Phillips LH. The Epidemiology of Myasthenia Gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. sept 2003;998(1):407-12.
22. Hellmann MA, Mosberg-Galili R, Steiner I. Myasthenia gravis in the elderly. *J Neurol Sci*. 15 févr 2013;325(1-2):1-5.
23. Mao Z-F, Yang L-X, Mo X-A, Qin C, Lai Y-R, He N-Y, et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. *Int J Neurosci*. mars 2011;121(3):121-9.
24. Thanvi BR, Lo TCN. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J*. déc 2004;80(950):690-700.
25. Gilhus NE, Nacu A, Andersen JB, Owe JF. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *Eur J Neurol*. janv 2015;22(1):17-23.
26. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis*. 6 nov 2007;2:44.
27. Skeie GO, Romi F. Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects. *Eur J Neurol*. oct 2008;15(10):1029-33.
28. Evoli A, Minisci C, Di Schino C, Marsili F, Punzi C, Batocchi AP, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology*. 24 déc 2002;59(12):1844-50.
29. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol*. nov 2000;57(11):1596-600.
30. Buckley C, Newsom-Davis J, Willcox N, Vincent A. Do titin and cytokine antibodies in MG patients predict thymoma or thymoma recurrence? *Neurology*. 13 nov 2001;57(9):1579-82.
31. Pan CC, Chen PC, Wang LS, Chi KH, Chiang H. Thymoma is associated with an increased risk of second malignancy. *Cancer*. 1 nov 2001;92(9):2406-11.
32. Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 1998;65(4):492-6.
33. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. oct 2015;14(10):1023-36.
34. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo H-C, Marx A, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *The Lancet Neurology*. mars 2019;18(3):259-68.

35. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Thymectomy in myasthenia gravis: when, why, and how? *The Lancet Neurology*. mars 2019;18(3):225-6.
36. De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. *Pratiques et Organisation des Soins*. 2009;40(3):213.
37. Bharucha AE, Low PA, Camilleri M, Burton D, Gehrking TL, Zinsmeister AR. Pilot study of pyridostigmine in constipated patients with autonomic neuropathy. *Clin Auton Res*. août 2008;18(4):194-202.
38. Tableaux de l'économie française, édition 2018, INSEE.pdf.
39. Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM, UK Myasthenia Gravis Survey. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2003;74(8):1105-8.
40. Casetta I, Groppo E, De Gennaro R, Cesnik E, Piccolo L, Volpato S, et al. Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence. *J Neurol*. déc 2010;257(12):2015-9.
41. Matsui N, Nakane S, Nakagawa Y, Kondo K, Mitsui T, Matsumoto T, et al. Increasing incidence of elderly onset patients with myasthenia gravis in a local area of Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2009;80(10):1168-71.
42. Latina A, Gullo D, Trimarchi F, Benvenga S. Hashimoto's thyroiditis: similar and dissimilar characteristics in neighboring areas. Possible implications for the epidemiology of thyroid cancer. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e55450.
43. Rizzo M, Rossi RT, Bonaffini O, Scisca C, Altavilla G, Calbo L, et al. Increased annual frequency of Hashimoto's thyroiditis between years 1988 and 2007 at a cytological unit of Sicily. *Annales d'Endocrinologie*. déc 2010;71(6):525-34.
44. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(4):507-25.
45. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. sept 2010;39(3):481-97.
46. Johnson MW, Ellis HJ, Asante MA, Ciclitira PJ. Celiac disease in the elderly. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. déc 2008;5(12):697-706.
47. Kampman MT, Aarseth JH, Grytten N, Benjaminsen E, Celius EG, Dahl OP, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in persons born from 1930 to 1979 and its relation to latitude in Norway. *J Neurol*. juin 2013;260(6):1481-8.
48. Yang Y, Dong J, Huang Y. Thoracoscopic thymectomy versus open thymectomy for the treatment of thymoma: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. nov 2016;42(11):1720-8.
49. Fok M, Bashir M, Harky A, Sladden D, DiMartino M, Elsyed H, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Versus Robotic-Assisted Thoracoscopic Thymectomy: Systematic Review and Meta-analysis. *Innovations (Phila)*. août 2017;12(4):259-64.

50. Liu C-J, Chang Y-S, Teng C-J, Chen T-J, Ou S-M, Tzeng C-H, et al. Risk of extrathymic cancer in patients with myasthenia gravis in Taiwan: a nationwide population-based study. *Eur J Neurol.* mai 2012;19(5):746-51.
51. Levin N, Abramsky O, Lossos A, Karussis D, Siegal T, Argov Z, et al. Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 15 oct 2005;237(1-2):39-43.
52. Pedersen EG, Pottegård A, Hallas J, Friis S, Hansen K, Jensen PEH, et al. Myasthenia and risk of cancer: a population-based case-control study. *Eur J Neurol.* mai 2014;21(5):773-8.
53. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.

Conseil National de l'Ordre des Médecins

SERMENT D'HIPPOCRATE (version longue)

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

SERMENT D'HIPPOCRATE (version courte)

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Epidémiologie de la myasthénie en France :

Analyse d'une base EGB (échantillon généraliste de bénéficiaires) représentatif des données du SNIIRAM et étude sur la cohorte du centre de référence des maladies neuromusculaires rares du CHU de Clermont-Ferrand

Résumé :

CONTEXTE : Une grande variabilité des taux d'incidence et de prévalence de la myasthénie est rapportée dans la littérature. Aucune donnée épidémiologique n'est disponible concernant la France.

OBJECTIF : Evaluer les taux d'incidence et de prévalence de la myasthénie en France à partir d'une base EGB. Etudier les comorbidités et la prise en charge thérapeutique des patients myasthéniques.

METHODE : Etude épidémiologique descriptive rétrospective grâce aux données de l'EGB, représentatif de la population bénéficiant de l'Assurance Maladie en France. Etude épidémiologique descriptive rétrospective réalisée dans le centre de référence des maladies neuromusculaires rares du CHU de Clermont-Ferrand, données recueillies à l'aide des dossiers médicaux.

RESULTATS : Entre 2008 et 2018, l'incidence de la myasthénie en France est évaluée en moyenne à 50 cas/million d'habitants/an, grâce aux données de l'EGB. Le taux de prévalence est estimé entre 300 et 600 cas/million d'habitants. Le sex-ratio Homme/Femme est de 0,75. Chez les femmes, il semble exister deux pics d'incidence de la myasthénie : entre 40 et 60 ans et entre 70 et 80 ans. Chez les hommes, le pic d'incidence se situe dans la septième décennie. Le diagnostic de thymome associé à la myasthénie est retrouvé dans 3,5 % des cas. Les pathologies auto-immunes les plus fréquemment associées à la myasthénie sont les dysthyroïdies, présentes dans environ 9 % des cas. Chez 24,4 % des patients myasthéniques, une pathologie néoplasique est diagnostiquée au cours de leur vie.

CONCLUSION : Les taux d'incidence et de prévalence de la myasthénie sont nettement supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature. Les pics d'incidence semblent décalés dans le temps avec une augmentation des cas d'apparition tardive. Ces premiers résultats semblent modifier les données épidémiologiques connues de la littérature et seront à confirmer par une étude épidémiologique exhaustive des données de l'Assurance Maladie française (base SNIIRAM).

Mots-clés :

- Myasthénie
- Incidence
- Prévalence
- SNIIRAM
- Epidémiologie
- Comorbidités
- Traitement