Épidémiologie de la myasthénie auto-immune en France - L'étude STAMINA, une analyse rétrospective du Système National de Données de Santé (SNDS).

Bouée S[1], Salort-Campana E[2], Laforet P[3], de Pouvourville G[4], Crochard A[5], Nevoret C[1], Tard C [6]

1. CEMKA, Bourg-La-Reine, France ; 2. Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, APHM, Marseille, France ; 3. Service de Neurologie, Hôpital Raymond Poincaré, Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord-Est-Ile de France, FHU Phenix, Garches, France ; 4.ESSEC Business School, Paris, France ; 5. UCB Pharma SA, Colombes, France ; 6. U1172, Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord-Est-Ile de France, CHU de Lille, FHU Phenix, Lille, France

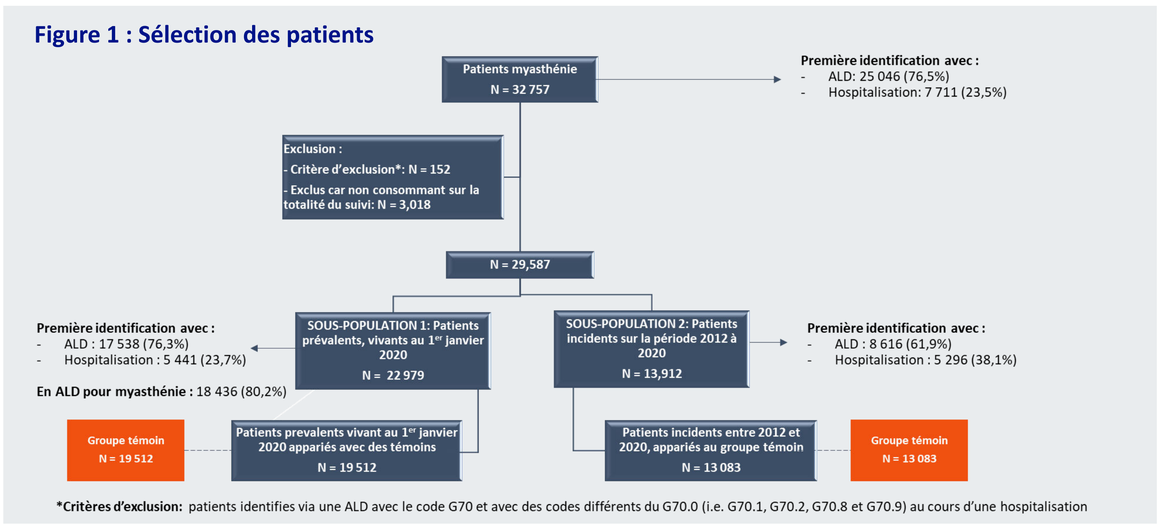
- La myasthénie est une affection neuromusculaire auto-immune chronique.
- Bien que des recommandations françaises pour la prise en charge de la myasthénie auto-immune (myasthenia gravis-MG) aient été publiées (1), les études portant sur l'épidémiologie de la myasthénie sont rares en France et anciennes.
- L'objectif de cette étude était de décrire l'épidémiologie de la MG en France, son impact et sa prise en charge thérapeutique en France.

Méthodes

DESIGN DE L'ETUDE

- Cette étude a utilisé le système national des données de santé (SNDS) qui regroupe la base de remboursement de l'assurance maladie chaînée avec la base des hospitalisations.

Figure 1 : Sélection des patients



POPULATION

- Les patients atteints de MG ont été identifiés entre 2008 et 2020 par les codes de diagnostic CIM-10* G70, documentés comme une affection de longue durée (ALD) ou associés à un séjour hospitalier (au moins deux) ou à un séjour hospitalier et une délivrance d'un inhibiteur de l'acetylcholinesterase. Des comparaisons ont été faites avec un groupe témoin apparié par âge, sexe et région (ratio 1:1).
- Les patients avec des pathologies autres mais proches de la MG ont été exclus (Figure 1).
- La population incidente a été identifiée par des sujets nouvellement diagnostiqués sur la période 2012 -2020, sans diagnostic de MG sur les 4 ans précédant ce diagnostic.
- La population prévalente sont les cas identifiés avant 2020 et toujours en vie au 1er janvier 2020.

ANALYSES DES TRAITEMENTS

- Les crises myasthéniques ont été identifiées par les hospitalisations pour détresse/insuffisance/assistance respiratoire, une intubation ou une ventilation mécanique (1)
- Les exacerbations ont été définies comme des crises de MG ou l'administration d'immunoglobuline intraveineuse ou d'une plasmaphérèse, ou une hospitalisation pour MG ou pour une dysphagie (1)
- Quatre types de lignes de traitement ont été définis, reflétant l'intensité du traitement :
  - ✓ Traitement symptomatique (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase - AChEIs)
  - ✓ Corticostéroïdes (CS) et/ou azathioprine (AZA) et/ou mycophénolate mofétil (MMF)
  - ✓ Traitement immunosuppresseur biologique : rituximab (RTX), ciclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide
  - ✓ Traitement immunomodulateur (immunoglobulines - IVIg/SCIg ou échange plasmatique - PLEX)

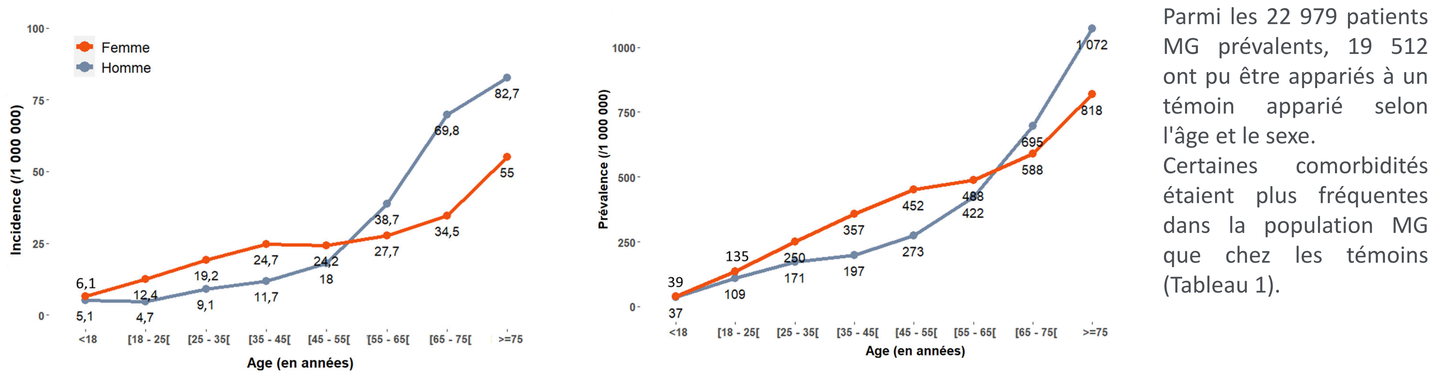
ANALYSE STATISTIQUE

- la survie globale a été définie à partir de la date index jusqu'au décès ou au 31 décembre 2020. Les méthodes de Kaplan-Meier et le modèle de Cox ont été utilisées pour estimer les taux de survie et le sur risque comparativement aux témoins sans MG.

Résultats

- 22 979 patients ont été identifiés comme souffrant de MG au 1er janvier 2020 (Figure 1). Ils étaient en moyenne âgés de 59,6 ans et 56,2% étaient des femmes. Le délai moyen depuis la première identification de MG dans la base de données était de 10,9 ans.
- 13 912 patients incidents ont été identifiés entre 2012 et 2020. Ils étaient en moyenne âgés de 58,3 ans et 52,4% étaient des femmes.
- Sur la base de ces résultats :
  - La prévalence a été estimée à 342 / 1 000 000, 372/1 000 000 pour les femmes et 309/1 000 000 chez les hommes.
  - L'incidence annuelle moyenne a été estimée à 25 / 1 000 000, 24/1 000 000 pour les femmes et 25/1 000 000 pour les hommes.

Figure 2 : incidence et prévalence par âge et par sexe



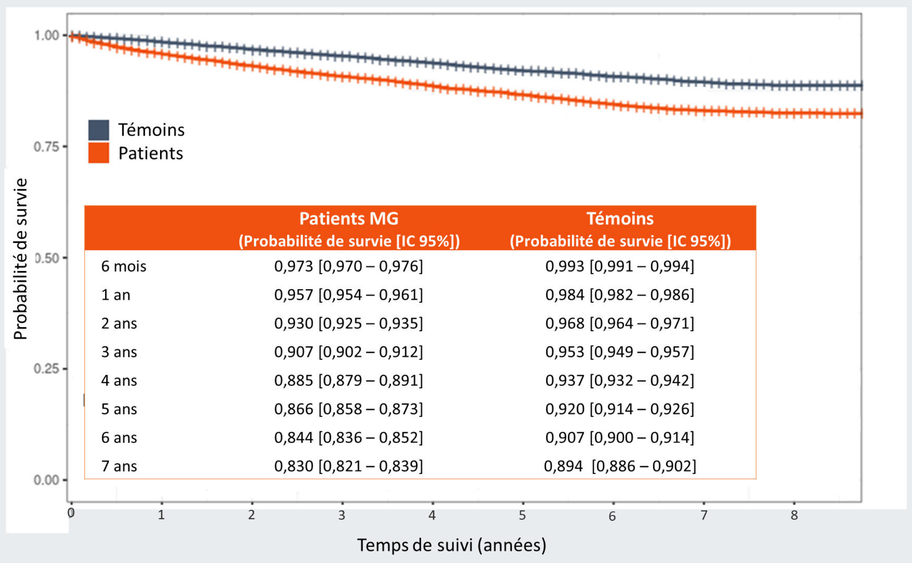
Parmi les 22 979 patients MG prévalents, 19 512 ont pu être appariés à un témoin apparié selon l'âge et le sexe.
Certaines comorbidités étaient plus fréquentes dans la population MG que chez les témoins (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et comorbidités

	Population prévalente au 1er Janvier 2020		P
	MG (N=19 512)	Controls (N=19 512)	Chi2 test
Age : moyenne (SD)	58,6 (18,5)	58,6 (18,5)	
Sexe: Femmes	57,1%	57,1%	
Comorbidités			
• Diabète de type 2	13,7%	12,9%	<0,0001
• Diabète de type 1	3,4%	1,6%	<0,0001
• Cancer du thymus	4%	0%	<0,0001
• Thyrotoxicose	2,4%	0,7%	<0,0001
• Thyroïdite auto-immune	1,5%	0,2%	<0,0001
• Polyarthrite rhumatoïde	1,2%	0,3%	<0,0001
• Colite ulcérative	0,8	0,5%	0,0014
• Lupus systémique	1,2%	0,1%	<0,0001
• Syndrôme de Sjögren	1,0%	0,1%	<0,0001
• Anémie pernicieuse par déficit en VIT B12	0,8%	0,1%	<0,0001

Figure 3: Taux de survie des patients MG comparativement aux témoins de même âge et de même sexe (Courbes de Kaplan Meier)

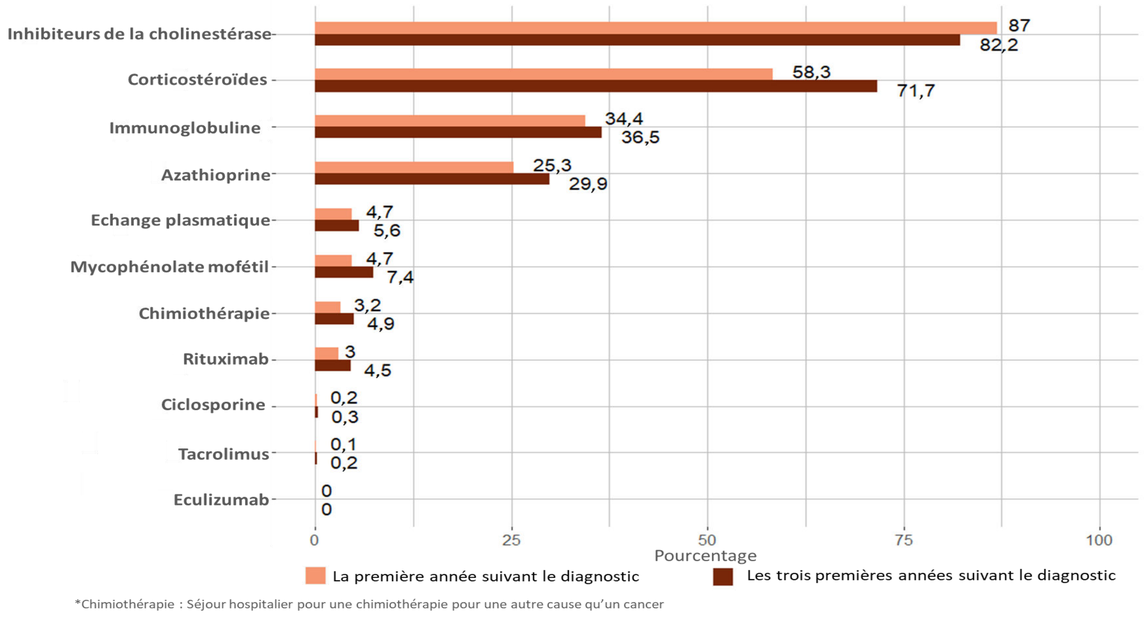
Les patients atteints de MG présentaient un risque accru de décès (HR=1,82 (IC95%=[1,74;1,90]) comparativement aux témoins.



	Patients MG (Probabilité de survie [IC 95%])	Témoins (Probabilité de survie [IC 95%])
6 mois	0,973 [0,970 – 0,976]	0,993 [0,991 – 0,994]
1 an	0,957 [0,954 – 0,961]	0,984 [0,982 – 0,986]
2 ans	0,930 [0,925 – 0,935]	0,968 [0,964 – 0,971]
3 ans	0,907 [0,902 – 0,912]	0,953 [0,949 – 0,957]
4 ans	0,885 [0,879 – 0,891]	0,937 [0,932 – 0,942]
5 ans	0,866 [0,858 – 0,873]	0,920 [0,914 – 0,926]
6 ans	0,844 [0,836 – 0,852]	0,907 [0,900 – 0,914]
7 ans	0,830 [0,821 – 0,839]	0,894 [0,886 – 0,902]

- La proportion de patients ayant eu une thymectomie était de 8,0 % la première année après la date index (identification de la maladie dans la base) des cas incidents et de 9,5 % sur l'ensemble des 3 premières années. Le nombre de patients incidents avec un traitement médicamenteux spécifique pour MG était de (Figure 4) :
  - ✓ 10 104 (81,3%) à 1 an de suivi parmi les 12 432 patients incidents avec au moins 1 an de suivi ;
  - ✓ 7 936 (86,8 %) sur un suivi de 3 ans parmi les 9 146 patients incidents avec au moins 3 ans de suivi.
- La Figure 4 rapporte les traitements délivrés au cours de la première année et des trois premières années après la date index pour les patients traités.

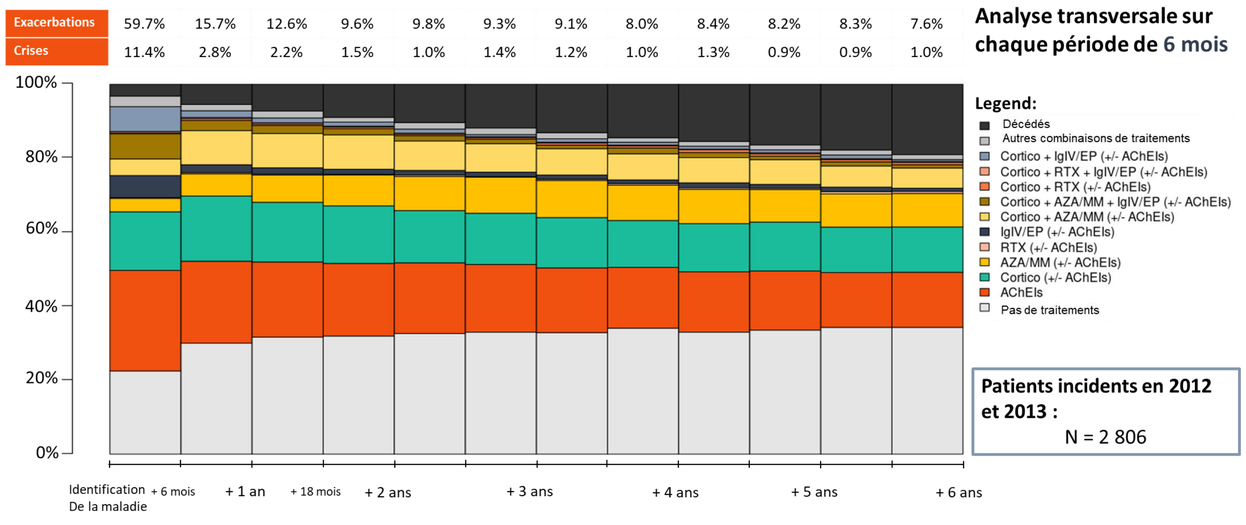
Figure 4: Traitements au cours de la première année et des trois premières années après l'identification de la maladie pour les patients incidents ayant été traités par au moins un de ces traitements



*Chimiothérapie : Séjour hospitalier pour une chimiothérapie pour une autre cause qu'un cancer

- Au cours des 6 mois suivant la date index, respectivement 59,7 % et 11,4 % des patients ont eu des exacerbations et des crises, alors que ces chiffres étaient beaucoup plus faibles sur les périodes de 6 mois suivantes (15,7 % et 2,8 % 6 à 12 mois après la date index, 12,6 % et 2,2 % 12 à 18 mois après la date de l'indice…) (Figure 5).
- Parmi les patients MG incidents entre 2012 et 2013, durant les 6 mois suivant la date index (Figure 5) :
  - ✓ 25,8% ont été traités uniquement par un traitement symptomatique (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase),
  - ✓ 15,3% avec des corticoïdes (+- inhibiteurs de l'acétylcholinestérase),
  - ✓ Moins de 10% avec une association corticoïdes et azathioprine/mycophénolate mofétil et traitement immunomodulateur ou avec une association corticoïdes et traitement immunomodulateur
  - ✓ Ces tendances sont similaires au cours des périodes de 6 mois suivantes

Figure 5 : Traitement exacerbations et crises de MG pendant la période de suivi de 6 ans (totaux par 6 mois pour les cohortes incidentes des années 2012 et 2013). :



Discussion - Conclusion

- Le SNDS contient peu de données cliniques mais certains soins remboursés peuvent en constituer des indicateurs.
- L'incidence et la prévalence de la MG sont plus élevées que dans la littérature (2,3) , en raison d'un vieillissement de la population et/ou une meilleure prise en charge.
- Les comorbidités identifiées sont conformes aux données de la littérature (4).
- La proportion importante de sujets non traités pourrait s'expliquer par l'inclusion des formes oculaires de MG.
- La MG a un impact important avec notamment, une surmortalité comparativement au groupe témoin, mais également des comorbidités plus fréquentes (4, 5).

1. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf
2. Harris et al. A retrospective longitudinal cohort study of the clinical burden in myasthenia gravis. BMC Neurology (2022) 22:172
3. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=667&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Myasthenia-gravis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Myasthenia-gravis&title=Myasthenia-gravis&search=Disease_Search_Simple
4. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. J Med Life. 2021 Jan-Mar;14(1):7-16. doi: 10.25122/jml-2020-0145. PMID: 33767779; PMCID: PMC7982252
5. Liu C, Wang Q, Qiu Z, Lin J, Chen B, Li Y, et al. Analysis of mortality and related factors in 2195 adult myasthenia gravis patients in a 10-year follow-up study. Neurol India. 2017;65(3):518–24. https://doi.org/10.4103/ neuroindia.NI_804_16