

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNÉE : 2019

THÈSES : 2019/TOU3/2050

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

GAU EMMANUEL

**RÔLE D'AGENTS PATHOGÈNES DANS LA SURVENUE DU
SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ**

Date de soutenance

27-09-2019

Directeur de thèse : BERGÉ Mathieu

JURY

Président : PASQUIER Christophe

1er assesseur : BERGÉ Mathieu

2ème assesseur : CHARPIN Monique

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAEEVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Assistant Associé des Universités	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	Mme MARTINI H	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. METSU D.	Pharmacologie		
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		

Remerciements

À Monsieur Christophe Pasquier, Professeur et Doyen de la faculté de pharmacie de Toulouse, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse et de m'avoir mis sur la voie du sujet. Un grand merci à vous pour votre aide et pour votre disponibilité tout au long de mon parcours.

À Monsieur Mathieu Bergé, Maître de Conférence et enseignant à la faculté de pharmacie de Toulouse, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse, merci pour vos précieux conseils et pour votre disponibilité.

À Madame Monique Charpin, Pharmacienne à la pharmacie Saint-Aubin à Toulouse, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury et de m'avoir accueilli avec bienveillance dans votre officine pour le stage de 6ème année.

À mes grands-mères Évelyne et Anita, merci pour votre bienveillance et pour votre soutien. Votre aide m'a été plus que précieuse.

À mes grands-pères, qui seraient fiers de leurs petits fils.

À mes parents, qui me soutiennent et m'encouragent au quotidien, à ma mère Véronique, première lectrice de cette thèse, merci pour ton aide de chaque instant et à mon père Michel, merci pour ton soutien et pour tous tes conseils ô combien avisés. J'ai conscience de la chance d'avoir des parents comme vous, je vous dois tout.

À mon frère Jean-Baptiste, futur brillant dentiste, merci pour ce que tu es, et à l'aube de la nouvelle aventure qui m'attend, à présent, le grand-frère c'est toi.

À tous mes amis qui me sont chers et qui comptent tant pour moi, à mes amis de Castres, Léopold, Jérémy, Théophile, Théo, Sandro, Mickaël, Jérôme, Pierre, Audrey, Alice et tous les autres, amis de la première heure, depuis le collège, merci pour tout ce que vous m'avez apporté. À mes amis de Pharmacie et du rugby, Adrien, Youssef, Alice, Paul, Wasfi, Victor, Jordy, J-B, Thomas, Léo, Coco, Marion, Pauline, Momo, Loïc, Étienne, Alexandre et tous les autres, sans lesquels mes études en pharmacie n'auraient pas eu la même saveur, je vous dois beaucoup également. Je souhaite par cette thèse vous exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance.

À Madame Sandrine Gaidon qui avec Madame Monique Charpin et l'ensemble de l'équipe de la pharmacie Saint-Aubin, ont participé à faire de mon stage de fin d'étude un moment inoubliable et ô combien enrichissant pour moi.

À Monsieur Courtiade, auprès duquel j'ai fait mes premiers pas dans le métier de pharmacien. Un grand merci à vous et à l'ensemble de la pharmacie de Drémil-Lafage.

À mes professeurs de la faculté de pharmacie de Toulouse à qui je dois tout ce que je sais.

Au docteur Eric Vergnes, pour votre aide si précieuse.

À Alis, merci pour ton amour et pour ton soutien sans faille notamment dans les moments ô combien importants pour moi en cette fin d'année d'étude. Je te dois beaucoup. Merci pour la personne que tu es et à notre avenir...

Sommaire

Abréviations	7
Liste des figures	9
Liste des tableaux	11
Introduction	13
I. Le syndrome de Guillain-Barré	15
I.1 Historique	15
I.2 Épidémiologie	16
I.3 Positionnement du SGB dans les neuropathies périphériques	17
I.4 Clinique	19
I.5 Paraclinique	21
I.5.1 Électrophysiologie	21
I.5.2 Biologie et étude du liquide céphalo-rachidien	24
I.5.3 Intérêt du dosage de l'interleukine 8	24
I.6 Diagnostic	25
I.7 Variantes du syndrome de Guillain-Barré	27
I.8 Diagnostic différentiel	29
I.9 Complications	30
I.10 Conduite à tenir et traitement	31
I.11 Pronostic	33
II. Physiopathologie du syndrome de Guillain-Barré	35
II.1 Une origine inflammatoire ?	35
II.2 Névrite allergique expérimentale	35
II.3 Lésion élémentaire du syndrome de Guillain-Barré	36
II.4 Auto-anticorps	38
II.5 Formes axonales du syndrome de Guillain-Barré	40
II.5.1 Gangliosides	40
II.5.2 Anticorps anti-gangliosides	41
II.6 Phénomène post-infectieux et mimétisme moléculaire	42
II.7 Rôle du complément	44
II.8 Facteurs liés à l'hôte	44
II.9 Étude des profils anticorps anti-gangliosides	45
III. Syndrome de Guillain-Barré et agents pathogènes	50
III.1 Syndrome de Guillain-Barré et <i>Campylobacter jejuni</i>	51
III.1.1 Description de <i>Campylobacter jejuni</i>	51
III.1.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré	54
III.1.3 Mécanismes moléculaires	55
III.1.4 Étude de cas	56
III.2 Syndrome de Guillain-Barré et Cytomégalovirus	56
III.2.1 Description du Cytomégalovirus	56
III.2.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré	57
III.2.3 Mécanismes moléculaires	59

III.2.4 Étude de cas	60
III.3 Syndrome de Guillain-Barré et <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	61
III.3.1 Description de <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	61
III.3.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré	61
III.3.3 Mécanismes moléculaire	62
III.3.4 Étude de cas	63
III.4 Syndrome de Guillain-Barré et virus d'Epstein-Barr	65
III.4.1 Description du virus d'Epstein-Barr	65
III.4.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré	66
III.4.3 Mécanismes moléculaires	67
III.4.4 Étude de cas	67
III.5 Syndrome de Guillain-Barré et virus varicelle-zona	69
III.5.1 Description du virus varicelle-zona	69
III.5.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré	70
III.5.3 Mécanismes moléculaires	70
III.5.4 Étude de cas	71
III.6 Syndrome de Guillain-Barré et virus de l'immunodéficiência humaine.....	72
III.6.1 Description du virus de l'immunodéficiência humaine	72
III.6.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré	72
III.6.3 Mécanismes moléculaires	73
III.6.4 Étude de cas	75
III.7 Syndrome de Guillain-Barré et Arboviroses	77
III.7.1 Syndrome de Guillain-Barré et virus Zika	80
III.7.1.1 Description du virus Zika.....	80
III.7.1.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré	83
III.7.1.3 Mécanismes moléculaires	84
III.7.1.4 Étude de cas	85
III.7.2 Syndrome de Guillain-Barré et virus du Chikungunya	92
III.7.3 Syndrome de Guillain-Barré et virus de la Dengue	96
III.8 Syndrome de Guillain-Barré et <i>Haemophilus influenzae</i>	97
III.8.1 Description de <i>Haemophilus influenzae</i>	97
III.8.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré	97
III.8.3 Mécanisme moléculaire	97
III.9 Syndrome de Guillain-Barré et Influenzavirus	98
III.9.1 Description des Influenzavirus	98
III.9.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré	98
III.9.3 Mécanismes moléculaires	99
III.9.4 Étude de cas	100
IV. Syndrome de Guillain-Barré et vaccination	102
IV.1 Vaccination antigrippale	102
IV.2 Vaccination contre le Méningocoque	115
IV.3 Vaccination contre le Papillomavirus.....	118

V. Discussion	125
V.1 Le syndrome de Guillain-Barré, un syndrome post-infectieux ?	125
V.2 Mécanismes physiopathologiques	126
V.3 La vaccination à l'origine d'un processus auto-immun	126
V.4 Influence de facteurs génétiques	127
V.5 Épidémiologie du syndrome de Guillain-Barré	127
VI. Perspectives	129
VI.1 Éléments physiopathologiques	129
VI.2 Nouveaux traitements	131
VI.3 Enjeu de la recherche	131
VII. Actualité sur le syndrome de Guillain-Barré, Pérou Juin 2019	132
Conclusion	134
Bibliographie	135
Annexe	144

Abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AIDP : Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë

ALD : Affection de longue durée

AMAN : Neuropathie axonale motrice aiguë

AMSAN : Neuropathie axonale sensitivo-motrice aiguë

ARN : Acide Ribonucléique

AVC : Accident vasculaire cérébral

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CHIKV : Virus du Chikungunya

CMV : Cytomégalovirus

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CV : Capacité vitale

DENV : Virus de la Dengue

EAN : Névrite allergique expérimentale

ENMG ou EMG : Électroneuromyographie ou électromyographie

EPO : Érythropoïétine

HA : Hémagglutinine

HHV : Herpèsvirus humain

HR : Hazard Ratio

HRa : Hazard Ratio ajusté

HSV : Virus herpes simplex

HTIC : Hypertension intracrânienne

HPV : Papillomavirus humain

IC 95 %: Intervalle de confiance à 95 %

Ig A : Immunoglobuline A

Ig G : Immunoglobuline G

Ig IV : Immunoglobulines Intraveineuses

Ig M : Immunoglobuline M

IL-8 : Interleukine 8

IST : Infection sexuellement transmissible

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LOS : Lipo-oligosaccharide

NA : Neuraminidase

OR : Odds Ratio

p : p-Value

PCR : Polymerase Chain Reaction

PIDC : Polyradiculonévrite Inflammatoire Démyélinisante Chronique

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RR : Risque Relatif

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SC : Sous-cutanée

SGB : Syndrome de Guillain-Barré

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SMF : Syndrome de Miller-Fisher

SNC : Système nerveux central

SNDS : Système National des Données de Santé

SNP : Système nerveux périphérique

VAERS : Vaccine Adverse Event Reporting System

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VZV : Virus varicelle-zona

ZIKV : Virus Zika

Liste des figures

Figure 1 : Arbre décisionnel pour le diagnostic des neuropathies périphériques

Figure 2 : Tracé d'ENMG d'une AIDP typique

Figure 3 : Tracé d'ENMG d'une AMAN typique, à la suite d'une infection par *C. jejuni*

Figure 4 : Fibre nerveuse d'un patient atteint d'AIPD

Figure 5 : Coupe semi-fine d'une biopsie de nerf musculo-cutané d'un patient présentant un SGB en phase de plateau très prolongée

Figure 6 : Biopsie de nerf d'un patient atteint de SGB montrant un axone démyélinisé entouré de nombreux macrophages

Figure 7 : Fibres nerveuses d'un patient atteint d'AMAN

Figure 8 : Schéma représentant les probables mécanismes immunopathologiques du SGB

Figure 9 : Gangliosides impliqués dans la survenue du SGB en tant que cibles potentielles d'anticorps

Figure 10 : Pathogénie du SGB, mimétisme moléculaire et anticorps anti-gangliosides

Figure 11 : Évolution dans le temps du SGB

Figure 12 : Principales voies de contamination par *Campylobacter* chez l'homme, contamination interhumaine, rare dans les pays industrialisés, très fréquente dans les pays en voie de développement

Figure 13 : Réservoirs environnementaux, modes de transmission et manifestations cliniques associées à *Campylobacter*

Figure 14 : Mimétisme moléculaire entre un LOS d'une souche de *C. jejuni* (a) et un ganglioside GM1 (b)

Figure 15 : Complications neurologiques périphériques liées à une infection par le VIH

Figure 16 : Vascularites nécrosantes associées au VIH accompagnées d'infiltrat inflammatoire endoneural

Figure 17 : Mélanges de fibres démyélinisées et de fibres en dégénérescence wallérienne

Figure 18 : Zones épidémiques des principaux flavivirus

Figure 19 : Structure et organisation du génome du virus Zika

Figure 20 : Cycles de transmission du virus Zika et organes cibles

Figure 21 : Répartition mondiale des pays touchés par le virus Zika

Figure 22 : Fréquence des symptômes chez les 297 cas confirmés

Figure 23 : Courbe épidémique des cas de SGB durant l'épidémie de Zika en Polynésie Française

Figure 24 : Répartition en fonction du type d'atteintes nerveuses liées au SGB

- Figure 25** : Épidémies de Dengue 1 et 3, ZIKV et cas de SGB
- Figure 26** : Diffusion régionale et mondiale du virus Zika
- Figure 27** : Répartition des pays déclarant des cas de ZIKV au 15 Mars 2016
- Figure 28** : Enjeux de l'épidémie de ZIKV en Guyane française
- Figure 29** : Principales caractéristiques des SGB secondaires à une infection aiguë par le CHIKV
- Figure 30** : Incidence des SGB en Guadeloupe
- Figure 31** : Antécédents de grippe A ou B dans les cas de SGB
- Figure 32** : Répartition des cas de SGB dans des intervalles de 90 jours autour d'une infection par le virus de la grippe
- Figure 33**: Cas de survenue de SGB en fonction des semaines d'apparition et du statut vaccinal pour le virus grippal A/New Jersey, États-Unis, du 1^{er} Octobre 1976 au 31 Janvier 1977
- Figure 34** : Taux d'attaque du SGB chez les personnes vaccinées et non vaccinées âgées de plus de 17 ans, en fonction des semaines d'apparition. États-Unis (à l'exclusion de 12 États: Arkansas, Californie, Connecticut, Delaware, Floride, Géorgie, Missouri, Caroline du Nord, New Jersey, New York, Texas et Washington.), du 3 Octobre 1976 au 29 Janvier 1977
- Figure 35** : Diagramme d'inclusion et d'exclusion des cas lors de l'étude
- Figure 36** : Taux d'incidence hebdomadaire observé chez les vaccinés selon la semaine post-vaccination et chez les non vaccinés au cours de la surveillance
- Figure 37** : Différentes étapes de sélection de la population d'étude
- Figure 38** : Survenue des cas de SGB chez les filles exposées ou non au vaccin anti-HPV en fonction du mois calendaire
- Figure 39** : Association entre l'exposition aux vaccins anti-HPV et la survenue des événements d'intérêt
- Figure 40** : Tracé d'ENMG d'une AIDP associée à une infection par *C. jejuni*
- Figure 41** : Cas de SGB en fonction des mois et des années au Pérou

Liste des tableaux

Tableau 1 : Formes cliniques du SGB

Tableau 2 : Concentration moyenne d'IL-8 dans le LCR de patients atteints de maladies neurologiques

Tableau 3 : Critères de diagnostic du SGB d'après Asbury et Cornblath

Tableau 4 : Différents sous-types de SGB

Tableau 5 : Diagnostics différentiels possibles du SGB

Tableau 6 : Facteurs de mauvais pronostic pour la récupération fonctionnelle du SGB

Tableau 7 : Anticorps IgG anti-gangliosides, symptômes neurologiques et syndromes cliniques

Tableau 8 : Les profils auto-anticorps anti-gangliosides caractéristiques dans le SGB

Tableau 9 : Les 6 profils auto-anticorps caractéristiques et les sous-groupes immunocliniques associés

Tableau 10 : Antécédents infectieux proposés dans la survenue du SGB (liste non exhaustive)

Tableau 11 : Principales études publiées sur le SGB associé au CMV

Tableau 12 : Comparaison des principales caractéristiques clinicobiologiques des SGB associés ou non au CMV

Tableau 13 : Données cliniques, paracliniques, traitements spécifiques et séquelles des neufs patients

Tableau 14 : Complications de la mononucléose infectieuse

Tableau 15 : Comparaison des signes cliniques des primo-infections à EBV et CMV

Tableau 16 : Complications neurologiques liées à une infection par le VZV

Tableau 17 : Caractéristiques des cas de SGB en fonction du statut VIH, résultats de l'étude

Tableau 18 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des principales arboviroses

Tableau 19 : Résultats et données cliniques des cas de SGB suite à l'épidémie de ZIKV (n=42)

Tableau 20 : Répartition des antécédents infectieux dans des cas de SGB, base de données de recherche, Royaume-Uni 1991-2001

Tableau 21 : Incidence relative de SGB après une vaccination antigrippale, Canada, Avril 1992 à Mars 2004

Tableau 22 : Risques relatifs globaux et ajustés de cas de SGB associés à la vaccination antigrippale selon la saison, le groupe d'âge et le sexe, États-Unis, 1992-1994

Tableau 23 : Incidence relative, intervalle de confiance à 95% et nombre de cas de SGB suivant une vaccination contre la grippe, le pneumocoque ou après une infection par le virus de la grippe. Royaume-Uni, 1990-2005

Tableau 24 : Répartition des antécédents infectieux dans des cas de SGB, base de données de recherche : Royaume-Uni 1991-2001

Tableau 25 : Cas de SGB potentiellement attribuables à une vaccination parmi les patients suivis dans le service de réanimation de l'hôpital Raymond-Poincaré (Garches) entre 1996 et 2006

Tableau 26 : Caractéristiques des cas de syndrome de Guillain-Barré confirmés selon l'exposition au vaccin H1N1, province de Québec, 13 Octobre 2009 - 31 Mars 2010

Tableau 27 : Taux d'incidence standardisés, risque relatif ajusté et nombre de cas attribuables par million de doses données, selon la fenêtre de risque et le niveau de certitude de Brighton

Tableau 28 : Cas de SGB, observés ou attendus, suivant l'administration d'une première dose de vaccin conjugué contre le méningocoque C dans la province du Québec au Canada

Tableau 29 : Problèmes médicaux concernant 67 cas graves faisant suite à la vaccination par Menveo®, VAERS 2010-2015

Tableau 30 : Description des cas incidents par événement d'intérêt

Tableau 31 : Analyse du risque par pathologie suite à une vaccination anti-HPV

Tableau 32 : Risque de survenue d'un SGB après la dernière dose de vaccin anti-HPV, selon la fenêtre d'exposition suivant la vaccination

Tableau 33 : Analyses de sensibilité et en sous-groupes concernant le SGB

Tableau 34 : Niveaux de certitude selon la collaboration internationale de Brighton

Introduction

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une polyradiculonévrite aiguë inflammatoire d'origine auto-immune.

Il représente la cause la plus fréquente de paralysie aiguë extensive dans les pays industrialisés depuis l'éradication quasi-complète de la poliomyélite aiguë.

L'incidence du SGB dans les pays occidentaux varie entre 0,89 et 1,89 cas pour 100 000 personnes par an(1).

Ce syndrome se caractérise cliniquement par une paralysie ascendante avec aréflexie pouvant être associée à des troubles sensitifs ainsi qu'à une atteinte des nerfs crâniens.

Le SGB est une urgence neurologique de diagnostic essentiellement clinique dont il faut évaluer la sévérité ainsi que le potentiel risque évolutif car il peut provoquer une insuffisance respiratoire aiguë(2).

Les examens complémentaires permettant le diagnostic du SGB regroupent une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR), des analyses sanguines (sérologiques, immunologiques) ainsi que l'étude des fonctions nerveuses par électroneuromyographie (ENMG).

Le SGB regroupe un large ensemble d'atteintes aiguës du système nerveux périphérique (SNP) dont 4 sous-types de neuropathie périphérique aiguë sont principalement décrites :

La forme classique du SGB correspond à une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë, l'AIDP (Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy) mais d'autres formes sont également décrites comme des formes axonales, purement motrices AMAN (Acute Motor Axonal Neuropathy) ou sensitivomotrices AMSAN (Acute Motor-Sensory axonal Neuropathy).

Le syndrome de Miller-Fisher (SMF), partageant des mécanismes physiopathologiques comparables aux autres formes, est un autre sous-type de neuropathie périphérique aiguë.

D'autres variantes de diagnostics complexes ont également été décrites comme les formes brachio-cervico-pharyngées ou des formes purement sensitives(3) (4).

La forme typique (AIDP), bien caractérisée cliniquement ainsi que par des méthodes d'électrophysiologie correspond à un processus de démyélinisation, dans lequel le rôle de l'immunité à médiation cellulaire via l'activation de lymphocytes T, l'implication d'anticorps et du complément peuvent expliquer la physiopathologie de cette forme(3).

Les lésions consistent essentiellement en une démyélinisation segmentaire des racines et des nerfs périphériques associées à un infiltrat inflammatoire fait de cellules mononucléés(5).

Dans la pathogénie de ce syndrome, on suspecte également l'existence d'un mécanisme de mimétisme moléculaire avec l'implication d'anticorps anti-gangliosides en particulier dans les neuropathies axonales AMAN et AMSAN(3).

Il pourrait également y avoir une certaine susceptibilité génétique associée.

Différents mécanismes physiopathologiques sont donc impliqués de façon variable en fonction des différentes formes de neuropathies observées dans le SGB.

Ce syndrome peut survenir chez des personnes en bonne santé, mais son origine dysimmunitaire est le plus souvent post-infectieuse.

En effet, chez 2/3 des patients, on retrouve dans les 6 semaines qui précèdent l'apparition des troubles neurologiques une infection comme par exemple une infection des voies respiratoires ou digestives.

Campylobacter jejuni est toutefois la principale bactérie associée à la survenue du SGB(1).

On retrouve chez 70 % des patients un tableau de diarrhée aqueuse dans les 10 jours précédant le début des symptômes.

D'autres agents pathogènes sont également impliqués, de façon plus ou moins évidente, dans la survenue de ce syndrome.

On retrouve des virus de la famille des herpes virus comme le Cytomégalovirus ou le virus d'Epstein-Barr mais également d'autres bactéries comme *Mycoplasma pneumoniae* impliquée dans la survenue de SGB chez l'enfant ou l'adulte jeune principalement.

Un SGB peut également survenir lors d'une primo-infection au VIH et récemment, un lien a été établi entre l'augmentation de l'incidence des SGB et l'infection par une arbovirose, le virus Zika(6).

L'implication de vaccins dans la survenue de ce syndrome, comme celui contre la grippe saisonnière, a également été discutée.

Parmi les autres étiologies potentiellement impliquées dans la survenue de ce syndrome, des cas de SGB faisant suite à un acte chirurgical ont également été notifiés(7).

De plus, certains cas de SGB ont été associés à des affections dysimmunitaires comme la maladie de Hodgkin, certains lymphomes ou encore le lupus érythémateux aigu disséminé(8).

À ce jour, les traitements ayant fait l'objet d'une validation scientifique sont les immunoglobulines intraveineuses et les échanges plasmatiques(9).

Cette thèse consiste en une revue de la littérature scientifique visant à étudier l'implication d'agents pathogènes dans la survenue du SGB, nous nous intéresserons dans un premier temps aux généralités sur ce syndrome (aspects cliniques, diagnostic, complications, traitements) puis nous aborderons les différents mécanismes moléculaires impliqués dans sa physiopathologie.

Une partie sera consacrée à l'étude des principaux agents pathogènes mis en cause dans la survenue de ce syndrome en mettant en évidence des éléments épidémiologiques, moléculaires ainsi que des études de cas permettant de caractériser le SGB en tant que syndrome post-infectieux.

Nous évoquerons également le rôle de l'administration de certains vaccins dans la survenue du SGB, notion qui reste à ce jour soumise à controverse.

I. Le syndrome de Guillain-Barré

I.1 Historique

En 1916, lors de la bataille de la Somme, trois médecins des armées, Georges Guillain, Alexandre Barré et André Strohl remarquent que deux soldats sont atteints de troubles moteurs progressifs des membres inférieurs qu'ils décrivent en ces termes : « *Nous attirons l'attention, dans la présente note, sur un syndrome clinique que nous avons observé chez deux malades, syndrome caractérisé par des troubles moteurs, l'abolition des réflexes tendineux avec conservation des réflexes cutanés, des paresthésies avec troubles légers de la sensibilité objective, des douleurs à la pression des masses musculaires, des modifications peu accentuées des réactions électriques des nerfs et des muscles, de l'hyperalbuminose très notable du liquide céphalo-rachidien avec absence de réaction cytologique (dissociation albumino-cytologique). L'analyse détaillée des courbes myographiques révèle une disparition complète de la partie réflexe ou une diminution d'amplitude avec une grande lenteur, témoignant de l'altération profonde des conducteurs nerveux ; mais la secousse musculaire nous paraît également modifiée, diminuée de hauteur et ralentie... La pathogénie du syndrome de radiculonévrite observé chez nos malades n'a pu être précisée. Une infection ou une intoxication doivent sans doute être évoquées, mais nous n'avons pu les déceler.* »(10)

Octave Landry avait décrit en 1859 des signes neurologiques similaires lors de l'observation de l'un de ses patients âgé de 43 ans et atteint d'une « paralysie ascendante aiguë ».

Suite à la remise en cause de la bénignité de ce syndrome en 1936 devant l'apparition de cas mortels observés lors d'atteinte des nerfs bulbaires, et de son inclusion dans des tableaux de polynévrite infectieuse, Guillain insista en particulier sur l'absence de fièvre et sur la dissociation albumino-cytologique dans le LCR.

Un essai publié dans les annales de médecine en 1953 a décrit un certain nombre de formes cliniques comme les formes spinales (atteinte uniquement des membres inférieurs), les formes mixtes (atteinte associant une paralysie des membres inférieurs et des nerfs crâniens), les formes mésocéphaliques pures limitées aux nerfs crâniens ou encore une polyneuropathie avec la présence de troubles mentaux(11);(10).

Harvey Cushing, fondateur de la neurochirurgie américaine a décrit de pareils symptômes dans son journal de guerre alors qu'il était sur le front en 1918 en tant que chirurgien militaire.

Un épisode de « grippe » avait précédé une diminution de la force musculaire de ses membres inférieurs accompagnée de paresthésies.

En 1950, Fisher présenta trois patients atteints d'une ataxie, d'une ophtalmoplégie ainsi que d'une aréflexie. La présence d'une dissociation albumino-cytologique dans le liquide céphalo-rachidien de ces patients a permis de rapprocher ce syndrome de celui décrit par Guillain et Barré(12).

En 1976 aux États-Unis, six semaines après le début d'une importante campagne de vaccination du quart de la population contre la grippe porcine, une augmentation des cas de SGB est apparue, entraînant un arrêt de la vaccination et la création d'un comité chargé de définir des critères indiscutables permettant de restreindre la définition encore trop large à cette époque de ce syndrome. Parmi ces différents critères proposés en 1978, on retrouve : Une paralysie progressive des deux membres inférieurs, une aréflexie, une installation en moins de quatre semaines, l'absence nécessaire d'autres causes à la neuropathie (toxique, porphyrie, post-diphtérie) la relative discrétion des signes sensitifs, l'absence de fièvre, la dissociation albumino-cytologique dans le liquide

céphalo-rachidien et sur le plan neurophysiologique, le ralentissement de la conduction nerveuse évoquant une démyélinisation.

Toutefois, comme indiqué par Guillain, un certain polymorphisme du syndrome subsiste.

Afin d'expliquer la physiopathologie de ce syndrome, la névrite allergique expérimentale (EAN) est restée le modèle privilégié pendant 20 ans jusqu'à l'avènement dans les années 90 de l'ENMG permettant de détecter chez les patients des signes évocateurs d'une démyélinisation(4).

Des formes axonales ont initialement été décrites en 1986(13) puis, les neuropathies axonales aiguës motrices et sensitivomotrices en 1995. Les AMAN sont des neuropathies axonales motrices aiguës et les AMSAN sont des neuropathies axonales sensitivomotrices aiguës(14).

Des études systématiques des lésions pathologiques du SGB commencèrent à apparaître en 1960 dans lesquelles étaient décrite une infiltration lymphoplasmocytaire témoignant d'un processus inflammatoire, et une désintégration de la myéline avec rétraction au niveau des nœuds de Ranvier qui a pour conséquence une interruption de la transmission nerveuse.

Par ailleurs, on commençait à observer une préexistence fréquente dans les semaines qui précèdent la survenue de ce syndrome de phénomènes infectieux ou vaccinaux avec notamment un épisode infectieux bactérien (*Campylobacter jejuni* dans 29 % des cas) ou viral (CMV 11%).

La possibilité d'un nombre important d'infections intercurrentes mises en cause dans la survenue du syndrome permet d'émettre l'hypothèse qu'elles agiraient de manière non spécifique en modifiant les mécanismes normaux des réponses immunitaires conduisant à un processus auto-immun inflammatoire du SNP(10).

De plus, des études sur modèles animaux ont permis de retenir une étiologie auto-immune au SGB que nous détaillerons ultérieurement(15).

I.2 Épidémiologie

Le SGB représente la neuropathie aiguë paralysante la plus fréquente et son incidence est estimée à 1 à 2 cas pour 100 000 personnes par an chez les adultes et entre 0,34 et 1,34 cas pour 100 000 personnes par an chez les enfants.

En Europe, le taux moyen est de 1,5 cas pour 100 000 habitants(16).

En France, d'après les données PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), l'incidence annuelle serait plus élevée avec environ 3,5 cas pour 100 000 habitants.

En règle générale, l'incidence du SGB augmente avec l'âge et on observe une répartition des cas en fonction des tranches d'âges : 10 % des cas chez les enfants de moins de 17 ans, 50 % des cas entre 18 et 60 ans et 40 % des cas chez les plus de 60 ans(17).

On note deux pics d'incidence, le premier chez les enfants ou les jeunes adultes et ensuite après 55 ans, même si le SGB peut survenir à tout âge. Les hommes seraient un peu plus touchés avec un sex-ratio de 1,78(1);(2).

Il s'observe dans toutes les régions du globe(18), toutefois de récents rapports sur plusieurs zones géographiques ont suggéré que le taux d'incidence du SGB pouvait être plus élevé dans certaines régions du monde. Ceci est probablement en lien avec une exposition plus élevée dans ces zones là aux agents pathogènes(19) (20).

Habituellement sporadique, il peut être observé au cours de petites épidémies notamment secondaires à des gastro-entérites. En effet, un antécédent d'infection dans les trois semaines précédant la survenue du syndrome est retrouvée chez plus de la moitié des patients.

Les infections respiratoires ou encore gastro-entérologiques sont fréquemment mises en cause(9).

Il faut savoir que l'AIDP, qui correspond à la forme démyélinisante classique, représente la très grande majorité (90%) des SGB en Europe et en Amérique du Nord (tableau 1).

Les formes axonales, AMAN et AMSAN représentent moins de 10 % des cas en Europe mais sont plus fréquentes en Asie avec un taux de 40 % au Japon et jusqu'à 80 % en Chine(21).

Tableau 1 : Formes cliniques du SGB(21)

Forme clinique	Caractéristiques
AIDP*	Neuropathie démyélinisante et inflammatoire 90 % des cas en Europe et Amérique du Nord 20 % des cas en Chine 40 % des cas au Japon
AMAN**	Lésions axonales motrices < 10 % des cas en Europe et Amérique du Nord 60 à 80 % des cas en Chine 40 % des cas au Japon
AMSAN***	Lésions axonales sensitives et motrices Forme rare (< 10 % des AMAN)
Syndrome de Miller-Fisher	Variante clinique du SGB associant la triade caractéristique : ophtalmoplégie, ataxie et aréflexie

* *Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy.*

** *Acute Motor Axonal Neuropathy.*

*** *Acute Motor and Sensory Axonal Neuropathy.*

I.3 Positionnement du SGB dans les neuropathies périphériques

Les polyradiculoneuropathies sont un ensemble de maladies neurologiques entraînant un déficit moteur de type périphérique, bilatéral, symétrique, à prédominance proximale, ascendant et souvent associé à des troubles sensitifs ainsi qu'à une dissociation albumino-cytologique à la ponction lombaire.

Parmi ces polyradiculoneuropathies, les formes aiguës ont une phase d'extension des paralysies relativement courte, généralement inférieure à un mois. Le SGB est la forme la plus fréquente.

Les formes chroniques appelées « polyradiculoneuropathies chroniques » sont rares avec une phase d'extension souvent de plusieurs mois et évoluent par poussées. Elles peuvent, initialement, ressembler à un SGB(22).

L'atteinte du SNP se manifeste par un ensemble d'éléments cliniques, électriques, biologiques et histologiques résultant de lésions d'un neurone périphérique.

On retrouve dans le SNP différents types de fibres :

- Des fibres motrices efférentes (corps cellulaire situé dans la corne antérieure de la moelle épinière, l'axone quitte la moelle par la racine antérieure et se dirige vers le muscle strié squelettique dans lequel il innerve une centaine de fibres).

- Des fibres sensibles afférentes (corps cellulaire situé dans le ganglion spinal de la racine postérieure, certaines fibres se dirigent dans les cordons postérieurs homolatéraux en véhiculant la sensibilité épicrotique et le sens proprioceptif, d'autres fibres nerveuses croisent au niveau du métamère médullaire, et véhiculent de façon controlatérale le tact grossier et la thermoalgie).

- Des fibres végétatives (le corps cellulaire du neurone préganglionnaire est situé dans le tronc cérébral ou la moelle ; l'axone quitte le système nerveux central par le trajet des nerfs crâniens (III, VII, IX, X) ou des racines antérieures médullaires pour faire un relais avec le neurone postganglionnaire innervant les muscles lisses et les glandes).

Les fibres nerveuses sont constituées d'axones qui sont les cellules nerveuses, de cellules de Schwann qui participent à la synthèse de la myéline et de tissus de soutien (vaisseaux et conjonctifs).

On différencie deux types de lésions élémentaires des fibres nerveuses :

- La dégénérescence wallérienne dans laquelle se produit une désintégration progressive de la myéline et de l'axone suivie d'une régénérescence axonale.

- La démyélinisation segmentaire où l'on observe une destruction de la myéline au niveau des nœuds de Ranvier.

Le diagnostic des neuropathies périphériques s'effectue en fonction de la topographie de l'atteinte, selon le mécanisme physiopathologique impliqué (atteinte démyélinisante, axonale...), selon les données électro-cliniques et selon la cause.

Concernant la classification des neuropathies périphériques, on parle de mononeuropathie lorsqu'il s'agit d'une atteinte d'un tronc nerveux.

Les mononeuropathies multiples correspondent à l'atteinte de plusieurs troncs nerveux.

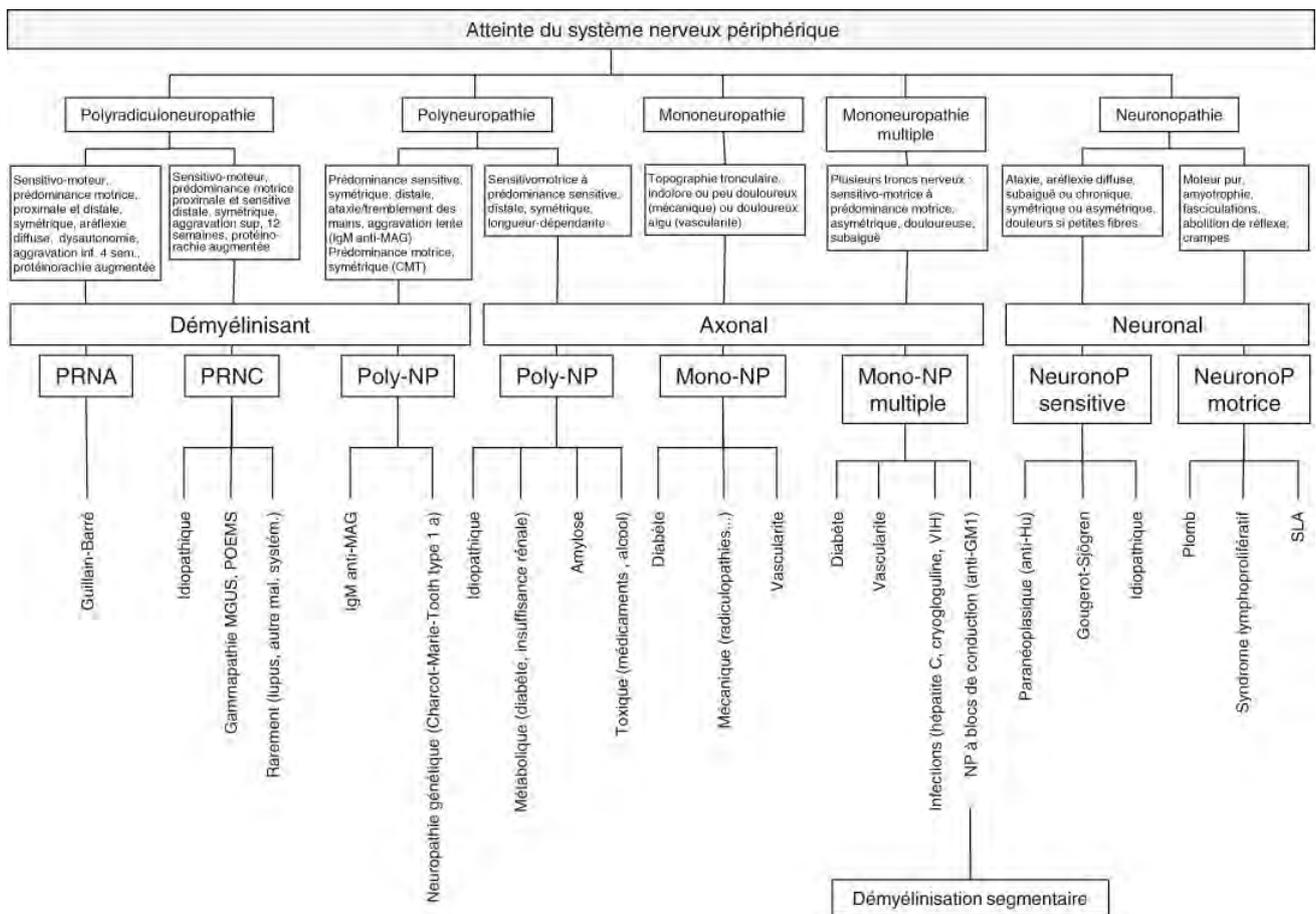
Les polyneuropathies sont des atteintes de toutes les fibres nerveuses, on les différencie en fonction de leur longueur (atteinte longueur-dépendante).

Les polyradiculoneuropathies, comme le SGB, sont une atteinte de l'ensemble des racines nerveuses (sensitives et motrices) ainsi que des troncs nerveux.

Les neuronopathies sont des atteintes du corps cellulaire du neurone.

Les traitements mis en place sont différents selon la cause de ces neuropathies périphériques(23).

Figure 1 : Arbre décisionnel pour le diagnostic des neuropathies périphériques(23)



Le SGB est donc dans sa forme classique, une polyradiculonévrite aiguë démyélinisante, faisant partie des atteintes du SNP (figure 1).

I.4 Clinique

On différencie principalement deux types de SGB, le SGB démyélinisant (AIDP) et les neuropathies axonales aiguës (AMAN et AMSAN), souvent secondaires aux diarrhées à *C. jejuni*, à prédominance motrice.

Ces deux types de SGB présentent une évolution en 3 phases(24).

Les manifestations initiales du SGB consistent en des paresthésies des extrémités avec dans certains cas des courbatures suivies d'un déficit moteur d'aggravation rapide.

Dans sa forme classique, le SGB se caractérise par une évolution en 3 phases, une première phase d'installation des déficits, puis une phase de plateau et enfin une phase de régression.

- Phase d'extension des paralysies :

La durée de la phase d'installation s'étend de 48h à 28 jours mais est de 9 jours en moyenne(25). Les manifestations sont variées, sensitives d'une part avec fréquemment des paresthésies et des picotements distaux des quatre membres. Ces manifestations sensitives sont d'évolution ascendante. On peut également observer des parésies (diminution de la contractilité de fibres musculaires) débutant aux membres inférieurs. L'atteinte du cou et du tronc est plus tardive.

Des douleurs sont présentes à type de myalgies et de radiculalgies au niveau des membres inférieurs.

Au cours de cette phase d'extension, la parésie est relativement symétrique, étendue et sévère. Elle prédomine en proximal puis touche les extrémités.

En raison de la gravité de l'atteinte respiratoire, une surveillance s'impose en réanimation dès l'aggravation de la fonction respiratoire.

Une atteinte faciale bilatérale et une aggravation rapide sont associées à un risque plus important de complication respiratoire.

Une durée courte de la phase d'aggravation dans les formes démyélinisantes (AIDP) est de mauvais pronostic.

La phase d'extension est plus rapide au cours de l'AMAN qu'au cours de l'AIDP(23).

- Phase de plateau :

La phase de plateau est d'une durée variable, pouvant aller de quelques jours à plusieurs semaines. Durant cette phase de plateau, la marche est en règle générale impossible pour 2/3 des patients et 1/3 sont tétraplégiques.

On observe comme symptômes initiaux des paresthésies distales (50%) ainsi qu'un déficit moteur ascendant.

Des douleurs sont fréquemment associées (70%) et se manifestent essentiellement par des courbatures, radiculalgies et brûlures distales(26).

En règle générale, un tiers des patients garde une capacité à marcher, un tiers est confiné au lit et un tiers des patients a recours à une assistance respiratoire.

Le déficit moteur est d'intensité variable. L'atteinte des nerfs crâniens est fréquente avec une atteinte du nerf facial à l'origine de diplégie. On retrouve également des troubles de la déglutition lorsque les derniers nerfs crâniens sont touchés. L'atteinte des nerfs oculomoteurs est plus rare.

On observe également une aréflexie tendineuse au niveau des membres atteints.

Le déficit sensitif prédomine sur la proprioception et peut engendrer une ataxie.

Il y a fréquemment au cours de cette phase une atteinte du système nerveux végétatif avec tachycardie, hypotension orthostatique, anomalie de la sudation ou encore constipation. Ceci est observé dans les formes sévères.

La durée de cette phase de plateau est variable, plus longue dans les formes sévères dans lesquelles elle peut durer plusieurs mois ainsi que dans certaines AMAN(23).

- Phase de récupération :

La récupération se fait dans l'ordre inverse de l'apparition des déficits, au cours d'un SGB démyélinisant cette phase de récupération peut durer plusieurs mois.

Dans l'AMAN, la récupération est soit rapide par levée des blocs de conduction sous traitement par immunoglobulines intraveineuses ou au contraire très lente pouvant durer plusieurs mois en cas de persistance des blocs de conduction distaux et de dégénérescence axonale.

On considère comme définitive une absence de récupération après 12 à 18 mois d'évolution.

On estime à 5 % le nombre de décès suite à un SGB, 15 % des patients gardent des séquelles définitives comme par exemple un déficit moteur ou une ataxie(23).

Dans l'AIDP, la récupération fonctionnelle s'explique par l'arrêt spontané du phénomène de démyélinisation suivi par la prolifération des cellules de Schwann conduisant à la remyélinisation. En cas de processus de régénération retardé du fait par exemple d'une phase de stabilisation clinique prolongée, le risque de lésions axonales surajoutées et irréversibles augmente pouvant conduire à la persistance de séquelles neurologiques(17).

I.5 Paraclinique

I.5.1 Électrophysiologie

L'électrophysiologie est un élément essentiel dans l'analyse du SGB.

Elle permet de conforter le diagnostic en confirmant l'origine périphérique de l'atteinte et permet d'apporter des arguments en faveur d'une démyélinisation.

Ces signes évocateurs d'une démyélinisation permettent de réduire considérablement le diagnostic différentiel au regard des nombreuses causes de paralysies aiguës.

Le diagnostic étant posé le plus souvent cliniquement, l'électroneuromyographie (ENMG) a son importance lors de présentation clinique inhabituelle du syndrome.

En plus de son rôle diagnostique dans l'individualisation des formes axonales comme les AMAN et les AMSAN et des formes classiques de SGB (AIDP), l'ENMG peut permettre d'apporter des éléments pronostiques.

La notion de ralentissement de la conduction nerveuse au cours du SGB était déjà présente dans les publications de Guillain, Barré et Strohl en 1916.

Ce ralentissement se manifeste par un allongement du délai d'enregistrement des réflexes tendineux signifiant pour les auteurs une « *altération profonde et prédominante des conducteurs nerveux ou de la partie centrale du réflexe* ». Les auteurs mettent également en évidence « *des modifications minimales des réactions électriques des nerfs et des muscles* ».

En 1956, Lambert rapporta la notion de ralentissement de la conduction nerveuse observé dans le SGB avec un allongement des latences distales. Ces éléments sont en lien avec les anomalies histologiques montrant une démyélinisation chez les patients atteints du SGB.

Toutefois, ces anomalies de conduction présentent un caractère inconstant puisqu'une étude d'ENMG menée chez des patients atteints de SGB a montré que seulement 61 % des patients présentaient une réduction des vitesses de conduction, 1/4 des patients avait un allongement des latences distales et 14 % des patients ne présentaient aucune de ces anomalies(4).

Dans les AIDP, les signes de démyélinisation apparaissent en général 5 à 7 jours après le début des symptômes car les anomalies à l'ENMG sont habituellement retardées par rapport à la clinique(9).

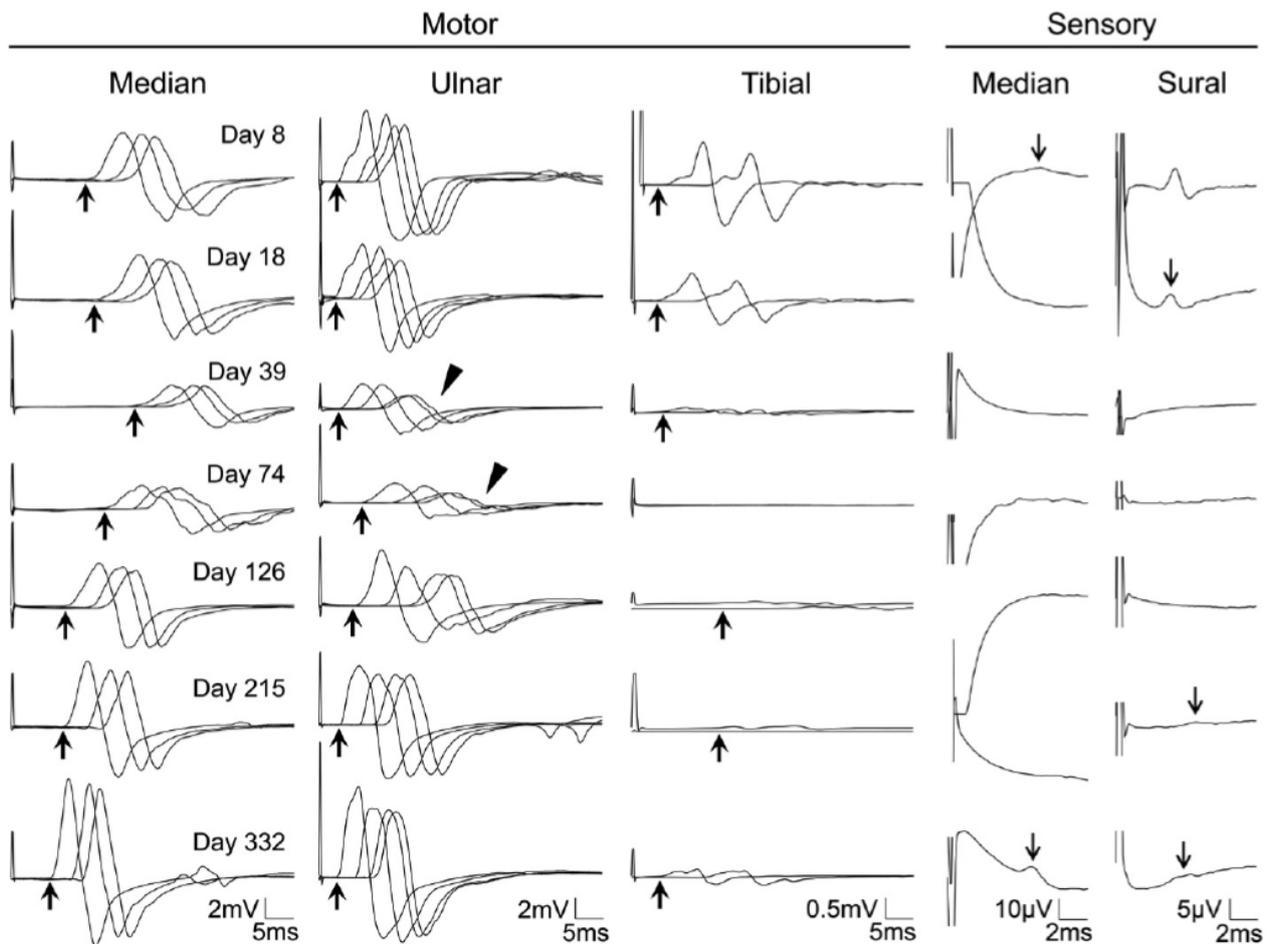
Les signes de démyélinisation que l'on retrouve fréquemment sont un ralentissement des vitesses de conduction, un allongement de la latence des ondes F, un allongement des latences distales motrices, une dispersion des potentiels d'action, la présence de blocs de conduction (figure 2)(23) ...

Dans les neuropathies axonales (AMAN), on retrouve une baisse d'amplitude du potentiel d'action de la réponse motrice et l'absence d'anomalies démyélinisantes (figure 3)(23).

Pour synthétiser :

- La démyélinisation s'observe par un ralentissement (ou un blocage) de la conduction nerveuse (figure 2).

Figure 2 : Tracé d'ENMG d'une AIDP typique(27)

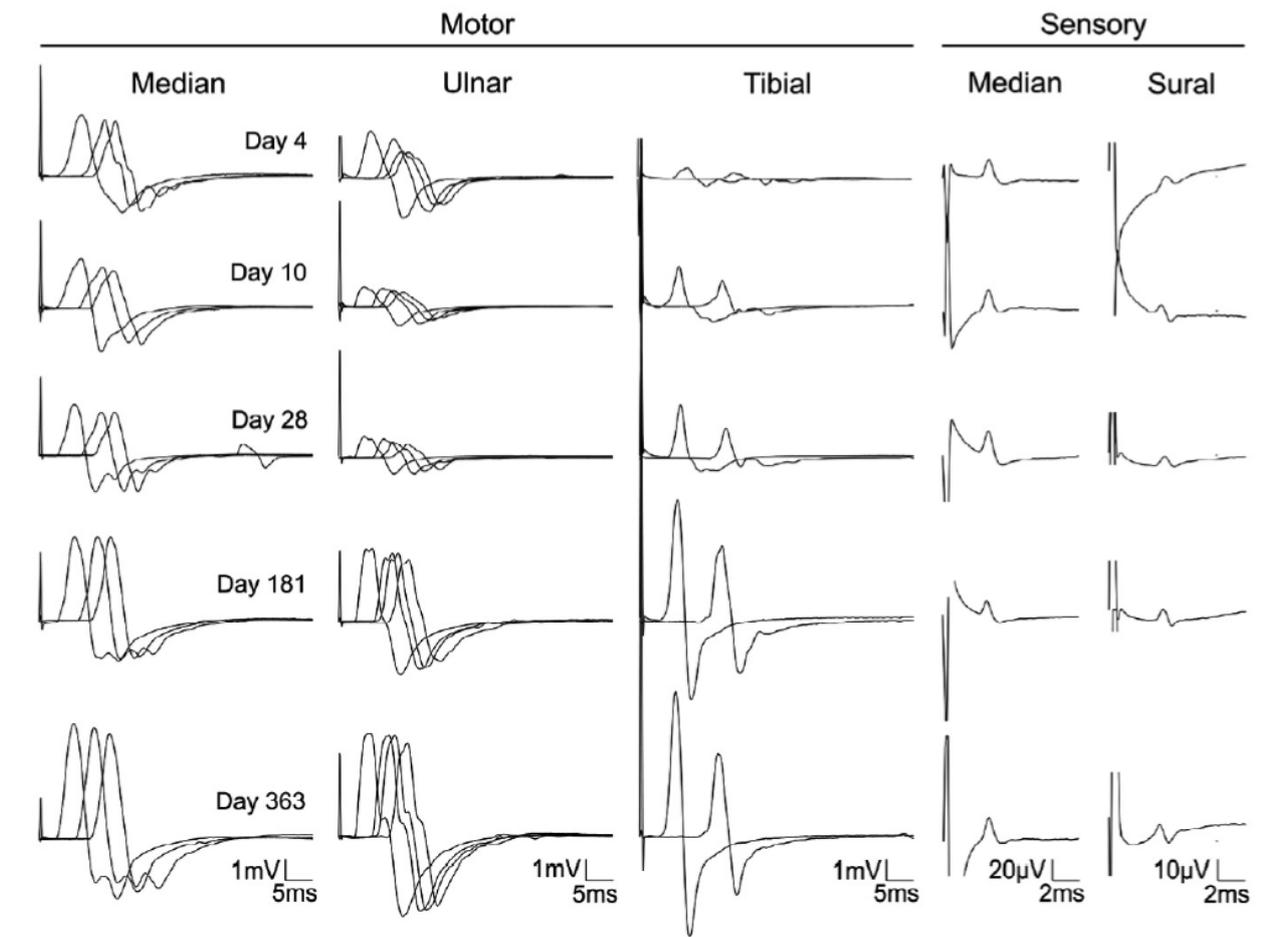


Median: Nerf médian (membre supérieur) ; Ulnar : Nerf ulnaire (ou cubital) ; Tibial : Nerf tibial (ou sciatique poplitée interne) ; Sural : Nerf sural (ou saphène externe)

On observe au fil de l'évolution de la pathologie (Day 332) une normalisation du tracé en lien avec le processus de remyélinisation.

- L'atteinte axonale s'observe par une diminution de la réponse motrice ou sensitive (figure 3).

Figure 3 : Tracé d'ENMG d'une AMAN typique, à la suite d'une infection par *C. jejuni*(27)



Median: Nerf médian (membre supérieur) ; Ulnar : Nerf ulnaire (ou cubital) ; Tibial : Nerf tibial (ou sciatique poplitée interne) ; Sural : Nerf sural (ou saphène externe)

La répétition des examens électriques n'est pas utile car il arrive que les conceptions nerveuses soient normales surtout en phase initiale du syndrome et cela ne doit pas remettre en question le diagnostic(8).

Les anomalies révélées par l'ENMG ne sont pas forcément corrélées à la sévérité clinique du syndrome et afin d'améliorer le diagnostic du SGB, il faudrait trouver des marqueurs électrophysiologiques précoces des différentes formes de SGB(4).

I.5.2 Biologie et étude du liquide céphalo-rachidien

Afin de confirmer le diagnostic de SGB, l'analyse du LCR prélevé par ponction lombaire est primordiale et met en évidence une dissociation albumino-cytologique.

Il s'agit d'une augmentation de la protéinorachie avec une cytorachie inférieure à 10 éléments par mm³ (absence de réaction cellulaire).

Cette hyperprotéinorachie est supérieure à 0,45g/L mais peut atteindre des taux de plus de 10g/L sans réaction cellulaire, son importance n'a pas de signification pronostique.

On peut également noter la présence de quelques lymphocytes dans le LCR des patients(8).

Il faut également noter que cette hyperprotéinorachie est retardée d'environ 3 à 10 jours par rapport au début des signes cliniques, une protéinorachie normale dans la première semaine n'élimine donc pas le diagnostic(5).

Une pléiocytose du LCR supérieure à 50/mm³, signifiant une grande abondance de cellules dans le LCR, doit faire évoquer un autre diagnostic de neuropathie inflammatoire aiguë telle qu'une méningoradiculite infectieuse(24).

Des signes d'infections associés (marqueurs inflammatoires, anomalies du bilan hépatique) peuvent être observés sur des analyses sanguines générales.

Chez les patients douloureux, on peut noter une légère augmentation des créatinines kinases.

Une protéinurie modérée est fréquente mais le plus souvent transitoire.

Afin de rechercher un diagnostic différentiel ou une infection déclenchante, des analyses microbiologiques sont effectuées.

On recommande de rechercher systématiquement le VIH face à un tableau de SGB car une polyradiculoneuropathie aiguë peut apparaître lors d'une séroconversion.

I.5.3 Intérêt du dosage de l'interleukine 8 (IL-8)

Afin d'expliquer la physiopathologie du SGB, des arguments concernant l'implication de cytokines pro-inflammatoires à l'origine de lésions des nerfs périphériques ont été avancés.

En ce sens, une étude rétrospective basée sur une cohorte de patients suivis dans le service de neurologie des hôpitaux de Genève (de 2010 à 2017), a eu pour objectif de comparer le taux d'interleukines dans le LCR de patients atteints de SGB, par rapport à des patients atteints d'autres maladies neurologiques telles que la PIDC (Polyradiculonévrite Demyélinisante Inflammatoire Chronique).

À propos des patients inclus dans l'étude :

- 4 patients atteints de SGB
- 5 patients atteints de PIDC
- 4 patients atteints de polyneuropathie non-inflammatoire
- 3 patients atteints de migraines
- 6 patients atteints de troubles fonctionnels

La concentration moyenne d'IL-8 a été mesurée dans le LCR de chacun de ces patients. Les résultats sont regroupés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Concentration moyenne d'IL-8 dans le LCR de patients atteints de maladies neurologiques

Maladie neurologique	Concentration d'IL-8 dans le LCR (pg/mL)
SGB	106
PIDC	43
Polyneuropathie non-inflammatoire	53
Migraines	36
Troubles fonctionnels	28

Les résultats ont ensuite été analysés et comparés par la méthode de l'Anova et les résultats sont statistiquement significatifs ($p < 0,05$) dans les groupes :

- SGB vs PIDC : $p = 0,003$
- SGB vs Polyneuropathie non-inflammatoire : $p = 0,02$
- SGB vs Migraines : $p = 0,004$
- SGB vs Troubles fonctionnels : $p = 0,0001$

Ces résultats montrent donc un taux plus élevé d'IL-8 dans le LCR de patients atteints de SGB par rapport à d'autres pathologies neurologiques.

L'IL-8 pourrait donc être utilisé en tant que biomarqueur du SGB en permettant notamment de différencier un SGB d'une autre polyneuropathie inflammatoire comme la PIDC.

Toutefois, cette étude a été réalisée sur un nombre très restreint de patients. Il faudrait donc, afin d'en améliorer la puissance et valider les résultats, inclure un plus grand nombre de patients dans la cohorte(28).

I.6 Diagnostic

Le diagnostic de SGB est posé cliniquement chez la majorité des patients et des groupes d'études ont proposé différents critères diagnostiques :

Caractéristiques requises pour l'établissement du diagnostic :

- une faiblesse motrice progressive touchant plus d'une extrémité
- une aréflexie ou hyporeflexie marquée
- la numération cellulaire du LCR ne dépassant pas 50 éléments / μL

Caractéristiques confortant fortement le diagnostic :

- une progression allant de quelques jours à quelques semaines
- une symétrie relative de la faiblesse
- des signes ou symptômes sensoriels légers
- une atteinte des nerfs crâniens
- un début de récupération 2-4 semaines après l'arrêt de la progression
- un dysfonctionnement du système nerveux végétatif
- une absence initiale de fièvre
- la présence élevée de protéine dans le LCR, 1 semaine après le début des symptômes

- des tracés d'électroneuromyographie anormaux avec un ralentissement des vitesses de conduction ou des ondes F prolongées(29)

Afin de poser le diagnostic, le clinicien peut utiliser la classification d'Asbury et Cornblath(30) qui regroupe en fonction du degré de plausibilité, des paramètres cliniques, biologiques, électrophysiologiques et contient également des critères d'élimination du diagnostic (tableau 3)(2).

Tableau 3 : Critères de diagnostic du SGB d'après Asbury et Cornblath(2)

Signes

Nécessaires au diagnostic	En faveur			Douteux		Élimination
Déficit moteur progressif de plus d'un membre	Clinique typique	Clinique variante	LCR	EMG	Persistance d'une asymétrie de l'atteinte motrice	Exposition aux solvants (hexacarbones)
	Progression < 4 semaines	Fièvre initiale	<u>En faveur</u>	Blocs de conduction (80 % des cas)	Persistance de troubles sphinctériens	Porphyrie aiguë intermittente
Aréflexie	Relative symétrie de l'atteinte	Signes sensitifs marqués	Hyperprotéino-rachie survenant après une semaine d'évolution	Diminution des vitesses de conduction (60 % des cas)	Troubles sphinctériens initiaux	Infection diphtérique récente
	Signes sensitifs modérés	Progression > 4 semaines	Moins de 10 éléments/mm ³	Augmentation des latences distales	Hypercellularité > 50/mm ³	Intoxication au plomb
	Atteinte des paires crâniennes	Absence de récupération (séquelles importantes)	<u>Variante</u>	Absence d'onde F	Éléments polynucléés dans le LCR	Atteinte uniquement sensitive
	Récupération	Troubles sphinctériens	Absence d'hyperprotéino-rachie	Normal (20 % des cas)	Niveau sensitif	Autres cause de paralysie aiguë (polyomyélite, botulisme, etc.)
	Dysautonomie cardiovasculaire	Signes d'atteinte du système nerveux central	Cellularité entre 11 et 50 éléments/mm ³			
	Absence de fièvre initiale					

Toutefois, il est important de souligner que les études de conduction nerveuse ainsi que les analyses de LCR étant souvent non concluantes en début de maladie, ne doivent pas retarder le diagnostic et le traitement en cas de forte suspicion clinique du SGB.

La dissociation albumino-cytologique dans le LCR peut également être absente dans la première semaine d'apparition des symptômes du SGB.

Des antécédents d'infections, notamment des voies respiratoires ou digestives dans les 3 à 6 semaines précédant la survenue du syndrome confortent le diagnostic(31).

I.7 Variantes du syndrome de Guillain-Barré

Le SGB étant un syndrome polymorphe, nous évoquerons dans ce chapitre certaines formes particulières de polyradiculoneuropathie aiguë auto-immune (tableau 4).

Leur évolution chronologique est relativement similaire cependant leur pronostic peut quant à lui être différent.

- Le syndrome de Miller-Fisher (SMF) :

Il s'agit du premier variant de SGB identifié, représentant 25 % des polyradiculoneuropathies au Japon. D'un point de vue clinique, on retrouve des troubles sensitifs dominés par une ataxie et des paresthésies, une ophtalmoplégie souvent associée à des anomalies de la contraction pupillaire, un ptosis (chute de la paupière supérieure) et une aréflexie tendineuse. On parle de triade ophtalmoplégie, ataxie, aréflexie.

Nous pouvons également observer une dysautonomie, un déficit moteur aux membres et à la face. Les études électrophysiologiques de ce syndrome ont mis en évidence des signes de neuropathie périphérique. Le pronostic est en règle générale très bon.

On peut mettre en évidence via des études immunologiques la présence d'anticorps anti-gangliosides anti-GQ1b dans environ 80 % des cas.

Ce syndrome est dans la plupart des cas secondaire à une infection par *C. jejuni*(9).

- Formes axonales, AMAN et AMSAN :

Ces neuropathies sont souvent associées à une infection à *C. jejuni* ou à *Haemophilus influenzae*.

La clinique de l'AMAN, caractérisée par une atteinte motrice pure prédominant dans les territoires distaux ainsi qu'aux membres supérieurs permet sa distinction avec un SGB classique démyélinisant. L'AMSAN présente une composante sensitive dans sa clinique.

La phase d'installation de la paralysie est généralement plus courte.

Les anticorps anti-gangliosides que l'on retrouve dans ces neuropathies sont principalement des IgG anti-GM1 et anti-GD1a. Ils ont potentiellement un rôle pathogène dans l'initiation de lésions nerveuses. L'AMAN est plus fréquente que l'AMSAN(9)

Ces formes axonales motrices pures récupèrent en général beaucoup moins bien que les formes démyélinisantes habituelles(5).

- Forme pharyngo-cervico-brachiale :

Le déficit moteur touche le pharynx entraînant des troubles de la déglutition mais aussi le cou ainsi que les muscles proximaux des membres supérieurs. On remarque également dans certains cas une atteinte sensitive avec une ataxie. La face et les membres inférieurs sont le plus souvent épargnés.

Cette forme serait due à un défaut d'excitabilité axonale. Parmi les anticorps anti-gangliosides impliqués, on retrouve des IgG anti-GT1a ou GM1b ainsi que des IgG anti-GQ1b(9).

- Diplégie faciale et paresthésie distales :

Il y a présence d'une aréflexie ainsi que des signes de démyélinisation à l'ENMG.

- Formes paraparétiques :

Il s'agit d'une forme rare dont le déficit moteur se limite aux membres inférieurs.

- Pandysautonomie aiguë :

Il y a une atteinte isolée du système nerveux autonome périphérique.

Les anticorps présents dans cette forme sont dirigés contre des récepteurs à l'acétylcholine ganglionnaire. On remarque la présence d'une dissociation albumino-cytologique dans le LCR.

La durée de la phase d'installation s'étend de 1 à 8 semaines et la récupération, le plus souvent longue, est incomplète(9).

Tableau 4 : Différents sous-types de SGB(9)

Formes	Fréquence	Anticorps IgG anti-
<i>Polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante aiguë (AIDP)</i>	89-93 %	-
Variantes d'AIDP		
Moteur		-
Sensitif		-
Diplégie faciale et paresthésies distales	1-5 %	-
<i>Syndrome de Miller-Fisher (MFS)</i>	5-14 %	GQ1b
Variantes de MFS		
Encéphalite de Bickerstaff		
Neuropathie ataxique aiguë		
Ophtalmoplégie aiguë		
Ptosis aigu		
Mydriase aiguë		
<i>Neuropathie axonale motrice aiguë (AMAN)</i>		GM1, GD1a
Variantes d'AMAN		
Neuropathie axonale sensitivomotrice aiguë AMSAN		GM1, GD1a
Neuropathie motrice aiguë à blocs de conduction		GM1, GD1a
Pharyngo-cervico-brachiale	1-5 %	GT1a > GQ1b
Paraparétique	2-6 %	GM1 rarement
<i>Pandysautonomie aiguë</i>	-	Anti-RACH ganglionnaire

IgG : immunoglobulines G.

- Le syndrome de Bickerstaff :

Ce syndrome se caractérise par la présence d'une ataxie, d'une ophtalmoplégie et d'une aréflexie ostéo-tendineuse avec la présence du signe de Babinski bilatéral.

On observe des troubles de la vigilance avec notamment une somnolence voir un coma.

Dans 50 % des cas, on retrouve une tétraplégie flasque, une diplégie faciale et des troubles sensitifs(32).

I.8 Diagnostic différentiel

Le SGB est une paralysie aiguë extensive à ne pas confondre avec une autre lésion nerveuse dont la prise en charge et le pronostic peuvent être différents(2).

Il faut tenir compte du contexte, de l'examen clinique ainsi que des examens complémentaires. Les diagnostics différentiels, présentés dans le tableau 5, sont ceux d'une paralysie aiguë(9).

Tableau 5 : Diagnostics différentiels possibles du SGB(9)

Autres neuropathies ou méningoradiculopathies aiguës	Infectieuses	VIH, Lyme, West-Nile, diphtérie, cytomégalovirus
	Dysimmunitaires	Syndromes paranéoplasiques, vascularites, sarcoïdose, neuropathies chroniques pouvant présenter un début ou des poussées aiguës (polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique, neuropathie motrice multifocale, syndrome POEMS)
	Toxiques	Métaux (arsenic, plomb), acrylamide, solvants hexacarbonés, pesticides (thallium), plantes (<i>Karwinskia humboldtiana</i> , Nerprun cathartique), toxines de micro-algues ou bactéries marines (ciguatoxine, saxitoxine, tétrodotoxine), neurotoxine de tique, médicaments (captopril, ifosfamide, lithium, nitrofurantoïne, suramine, zimeldine, sels d'or)
	Métaboliques	Carence en vitamine B ₁ , hypophosphorémie, lombplexopathie diabétique aiguë
	Génétiques	Porphyrie aiguë intermittente
	Néoplasiques	Méningite carcinomateuse ou lymphomateuse
Pathologies de la jonction neuromusculaire	Myasthénie auto-immune ou botulisme (en particulier dans la forme PCB), intoxication aux organophosphorés, morsures de serpents	
Myopathies	Myopathies inflammatoires, rhabdomyolyses toxiques ou postinfectieuses, paralysies périodiques	
Neuromyopathie de réanimation		
Myélopathies aiguës d'origine dysimmunitaire, infectieuses, vasculaires		
Paralysie d'origine cérébrale : accident vasculaire du tronc cérébral, encéphalopathies		
Paralysie non organique		

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; POEMS : *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes* ; PCB : pharyngo-cervico-brachiale.

- Déficit moteur pur sans modifications du LCR :

Une affection musculaire aiguë acquise (polymyosite ou rhabdomyolyse) doit être exclue par un dosage des enzymes musculaires. Une paralysie hypokaliémique se détecte par un dosage du potassium sanguin. Il faut également exclure une anomalie de la jonction neuromusculaire comme une myasthénie par un test pharmacologique à l'édrophonium et un dosage d'anticorps.

Le botulisme est également un diagnostic différentiel à l'origine de paralysies oculomotrices.

- LCR normal ou légère hyperprotéinorachie :

Ceci peut être observé lors d'une polynévrite alcoolique aiguë ou une polyradiculonévrite de réanimation. Le plus fréquemment, il s'agit d'une porphyrie aiguë intermittente. Il faut donc rechercher les antécédents familiaux à l'origine de cette pathologie. On suspecte cette porphyrie devant une atteinte multifocale axonale, symétrique ou asymétrique, la présence d'urines qui foncent à la lumière, de douleurs abdominales, et de prise de médicaments comme les barbituriques.

- En cas d'absence de signes pyramidaux francs :

Une lésion aiguë mécanique, ischémique, hémorragique ou encore inflammatoire de la moelle cervicale peut entraîner une quadriplégie progressive. Il faut dans ce cas réaliser une IRM en urgence.

- En cas de présence d'une réaction cellulaire dans le LCR :

La poliomyélite antérieure aiguë caractérisée par un déficit moteur périphérique subaigu avec méningite lymphocytaire et dissociation albumino-cytologique tardive fait partie du diagnostic différentiel du SGB. Dans le SGB, la dissociation albumino-cytologique est toutefois plus précoce. Une maladie de Lyme se différencie d'un SGB par l'anamnèse, les signes cutanés, la réaction lymphoplasmocytaire mise en évidence dans le LCR et la sérologie qui permettent d'exclure ce diagnostic.

Les neuropathies des patients en réanimation souffrant de défaillances polyviscérales, associent un déficit moteur des quatre membres d'intensité variable, axonal, longueur-dépendant et ne sont pas à confondre avec un SGB(8).

I.9 Complications

Parmi les complications rencontrées au cours du syndrome de Guillain-Barré, quatre complications potentiellement létales engendrent une hospitalisation en service de réanimation :

- Troubles de la déglutition :

L'apparition de troubles de la déglutition peut justifier la mise en place d'une sonde nasogastrique, l'utilisation d'une alimentation entérale, la réalisation d'une trachéotomie ou encore le recours à une gastrostomie d'alimentation.

- Troubles respiratoires :

Il peut survenir au cours d'un SGB des troubles respiratoires comme notamment des paralysies diaphragmatiques, des atélectasies (rétraction des alvéoles pulmonaires), des surinfections pulmonaires ou encore une embolie pulmonaire. Il y a des traitements spécifiques.

L'intubation est souvent nécessaire tout comme la ventilation assistée (20 % des patients ont recours à une ventilation artificielle pour une durée moyenne de l'ordre de 6 semaines environ).

Les facteurs prédictifs d'intubation sont recherchés à l'admission du patient, avec une mesure de la capacité vitale (CV). Ils correspondent à un début des symptômes inférieur à 7 jours, une impossibilité de lever la tête et une CV inférieure à 60 %.

Il y a 85 % de chance de procéder à une intubation s'il y a présence de ces 3 critères.

Sans mesure de CV, les critères prédictifs sont un début des symptômes inférieur à 7 jours, une toux inefficace, une impossibilité de se tenir debout et de lever la tête ainsi que la présence d'une cytolysé hépatique.

Pendant le séjour, les critères prédictifs d'intubation sont, la présence de troubles de la déglutition, une CV inférieure à 20ml/kg.

L'intubation est indiquée en cas de détresse respiratoire, de PaCO₂ supérieure à 50mmHg ou de PaO₂ inférieure à 55mmHg, en cas de CV inférieure à 15ml/kg, de pression inspiratoire maximale inférieure à -25cmH₂O ou de pression expiratoire maximale inférieure à 50cm H₂O.

L'intubation est également indiquée en cas de troubles majeurs de déglutition avec encombrement bronchique(32).

- Syndrome dysautonomique :

Le syndrome dysautonomique peut conduire à un arrêt cardiaque.

L'atropine est utilisée en cas de bradycardie, un remplissage est réalisé en cas d'hypotension.

- Maladie thrombo-embolique :

La survenue d'une maladie thrombo-embolique veineuse nécessite la mise en place de mesures de prévention et d'une anti-coagulation efficace.

Dans les centres les mieux équipés, la mortalité à la suite d'un SGB est de l'ordre de 5 %.

Les complications fonctionnelles observées au cours du SGB sont principalement des rétractions tendineuses en cas de kinésithérapie passive et active insuffisante ou de récupération incomplète. On peut également observer des kératites par défaut d'occlusion palpébrale notamment en cas de paralysie faciale périphérique(33).

Des douleurs sont également retrouvées chez environ 2/3 des patients, elles peuvent être un signe prodromique de la maladie. Il s'agit de paresthésies, de dysesthésies ou encore de rachialgies. Elles sont liées à la sévérité du déficit moteur et peuvent persister pendant plusieurs mois.

Le SGB peut également induire une fatigue importante pouvant persister plusieurs mois après la récupération motrice.

De plus, des hallucinations, illusions ou un onirisme sont observés chez 30 % des patients. Ces manifestations ne sont pas observées initialement(22);(34).

I.10 Conduite à tenir et traitement

La prise en charge du patient est conditionnée par le risque d'extension rapide du déficit moteur aux muscles respiratoires et pharyngés ainsi que par le risque de complications liées au décubitus.

- Traitements symptomatiques :

Le traitement est tout d'abord symptomatique avec une hospitalisation du patient atteint d'un SGB à proximité d'une unité de réanimation.

Par la suite, se met en place une surveillance de la fonction ventilatoire du patient en testant 3 fois par jour la force de la toux, en réalisant un contrôle volontaire de la respiration (épreuve consistant à compter jusqu'à 20 sans reprise inspiratoire). On contrôle également l'ampliation thoracique, la fréquence respiratoire. Il faut rechercher un encombrement bronchique et si possible mesurer quotidiennement la CV du patient à l'aide d'un spiromètre.

On surveille également la fonction de déglutition du patient avant chaque repas dans le but d'éviter la survenue de fausse route alimentaire causée par une faiblesse des muscles en relation avec cette fonction.

On procède à un « testing » musculaire 2 fois par jour et on contrôle régulièrement le pouls et la tension artérielle. Un ECG est effectué quotidiennement, la température est prise 2 fois par jour et on contrôle la diurèse des 24h.

En cas troubles de la déglutition, de troubles respiratoires comme un encombrement bronchique, une dyspnée ou une toux improductive ou encore de troubles tensionnels et autres anomalies du rythme cardiaque, le patient est transféré immédiatement en réanimation.

On procède à des soins oculaires en cas de paralysie faciale (pansement occlusif la nuit, collyre antiseptique dans chaque œil 3 fois par jour). En cas de décubitus permanent, la prévention des

escarres est assurée par le massage des points de contact ainsi qu'une kinésithérapie passive et l'utilisation d'un cerceau pour éviter les mauvaises positions.

On préconise de suivre un régime hyperprotidique (2600cal/j) et d'augmenter les apports vitaminiques notamment en vitamine B1 et B6.

Le port de bas de contention est recommandé et un traitement anticoagulant à dose préventive est instauré si le patient peut marcher avec par exemple du Lovenox à 0,4 ml/j en sous-cutanée (SC) ou sinon à dose curative.

En cas de formes sévères, certaines mesures supplémentaires sont mises en place en réanimation comme la pose d'une voie veineuse, le contrôle du scope cardio-respiratoire avec monitoring tensionnel en cas d'instabilité. On arrête également l'alimentation par voie orale en cas de troubles de la déglutition et on pose une sonde gastrique pour permettre la nutrition entérale.

On réalise une intubation trachéale ou une trachéotomie ainsi qu'une ventilation artificielle dès que la CV devient inférieure à 15ml/kg.

En cas de chute tensionnelle, on utilise des drogues vasopressives comme la dopamine, l'atropine à la dose de 0,25mg/6h en SC est utilisée en cas de bradycardie.

Le patient reçoit systématiquement un traitement anti-ulcéreux en prévention de l'ulcère de stress (Oméprazole 20mg/j)(5).

Une constipation est observée chez la moitié des patients atteints de SGB. Il faut procéder à un examen abdominal journalier à la recherche des bruits hydroaériques.

Si le patient présente un iléus paralytique (arrêt des mouvements contractiles de l'intestin), il faut initier un traitement par érythromycine ou néostigmine que l'on associe à un sondage rectal.

Les troubles vésico-sphinctériens doivent être systématiquement recherchés et si nécessaire, une sonde vésicale à demeure doit être posée. Son retrait sera envisagé lorsque le déficit moteur des membres inférieurs commencera à se rétablir.

Des douleurs sont rapportées par environ 90 % des patients, dont la moitié décrivent de fortes douleurs. Ces douleurs sont surtout observées dans les formes sévères du SGB.

Des antalgiques sont prescrits en fonction de la sémiologie de la douleur.

En cas de douleurs neuropathiques, la Gabapentine (Neurontin®) peut être utilisée. On peut également associer du Clonazépam (Rivotril®). En cas d'échec, un traitement par opiacés est à envisager.

Les troubles du sommeil sont fréquents et peuvent être accompagnés d'hallucinations, le plus souvent visuelles. La présence d'hallucinations impose, si possible, l'interruption des traitements hallucinogènes et éventuellement la prescription d'un neuroleptique(2).

- Traitements spécifiques :

Concernant le traitement spécifique, il consiste en une immunomodulation via l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou d'échanges plasmatiques. Les IgIV sont des immunoglobulines humaines polyvalentes dont le mécanisme d'action est multifactoriel et implique l'immunité humorale et cellulaire(35).

La corticothérapie ne présente a priori pas d'intérêt particulier.

Ce traitement est indiqué en cas de SGB ou ses variants lors de la phase d'installation.

Ces traitements permettent d'accélérer la vitesse de récupération lorsqu'ils sont administrés au cours des deux premières semaines d'évolution d'où la nécessité d'une mise en place précoce du traitement.

Les formes dans lesquelles on retrouve la présence d'anticorps anti-GM1, GD1a ou GM1b seraient plus sensibles aux IgIV.

Lors du protocole d'échanges plasmatiques, 5 séances sont effectuées sur une ou deux semaines au cours des quatre premières semaines de la pathologie. Ces échanges plasmatiques sont contre indiqués en cas d'infection ou d'hémodynamique instable.

Concernant l'injection des IgIV, la dose à administrer est de 0,4g/kg/j pendant 5 jours consécutifs en intraveineux sur plusieurs heures, tout en prêtant attention à ne pas administrer de trop fortes doses journalières par souci de tolérance.

Ce traitement est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale, de déficit en IgA avec anticorps anti-IgA ou d'allergie. Ces deux options thérapeutiques sont d'efficacité équivalente.

Les immunoglobulines sont le plus souvent utilisées car de réalisation plus simple.

L'efficacité de ces traitements s'observe par une réduction de la durée de ventilation assistée, la rapidité de la reprise de la marche ainsi que sur la durée de l'hospitalisation.

Ces traitements n'ont toutefois pas modifié le pourcentage de patients présentant des séquelles.

L'association des échanges plasmatiques avec les immunoglobulines est inutile(24);(9).

En cas de non amélioration voir même de détérioration de l'état général des patients, il n'y a à ce jour aucune recommandation préconisant l'ajout d'un second traitement.

En fonction de la réponse clinique du patient et de son taux d'immunoglobulines mesuré deux semaines après la première cure d'immunoglobuline, une seconde cure d'IgIV est à envisager(9).

Une fois que le déficit est stabilisé, la kinésithérapie active a un rôle primordial tout comme le soutien psychologique. En effet, l'évolution des paralysies et la perte d'autonomie peut créer un état d'anxiété et d'inquiétude. De plus, l'état du patient pouvant se dégrader rapidement et le caractère relativement impressionnant des techniques de réanimation peut conduire à un découragement voir un renoncement chez le patient. Ce découragement peut être accentué par l'existence de séquelles.

Il faut insister auprès du patient sur le fait qu'à terme, la récupération fonctionnelle est le plus souvent complète(5).

La kinésithérapie doit être maintenue aussi longtemps que nécessaire car des progrès sont possibles même plusieurs mois après la rémission(36).

I.11 Pronostic

Le SGB est une affection pouvant mettre en jeu le pronostic vital avec un taux de mortalité de 3 à 7 % malgré le suivi d'un traitement.

On retrouve comme facteur de risque de décès : L'âge, la sévérité du déficit moteur, le recours à une ventilation mécanique, le délai du pic d'incapacité.

Le décès peut être dû aux complications respiratoires, cardiovasculaires et à la dysautonomie.

Près de 40 % des patients nécessitent un suivi dans un centre de réhabilitation.

On récupère majoritairement durant la première année, mais ce processus de récupération peut s'étendre au-delà de 3 ans. La récupération est complète dans environ 80 % des cas.

On retrouve un déficit sensitivo-moteur modéré séquellaire dans 10 % des cas, les séquelles motrices invalidantes sont retrouvées dans 5 % des cas(5).

1/3 des patients se plaignent d'un retentissement professionnel à la suite de ce syndrome.

Certains facteurs de mauvais pronostic pour la récupération fonctionnelle sont exposés dans le tableau 6.

Plus l'atteinte axonale associée à la démyélinisation est importante, plus la récupération sera lente et sera à l'origine de séquelles motrices ou douloureuses.

Une phase de récupération lente ainsi qu'un traitement mal conduit sont également des facteurs pronostiques d'incapacité résiduelle.

On observe une récurrence du SGB dans 5 % des cas environ. Cette récurrence se définit comme la survenue d'un deuxième épisode de SGB au moins 2 mois après la première atteinte.

La symptomatologie est souvent proche mais la sévérité ou la nature des infections ayant précédé le SGB sont susceptibles de varier entre 2 récurrences.

On suspecte l'implication des facteurs génétiques ou immunologiques dans la survenue de ces SGB récurrents(9).

Tableau 6 : Facteurs de mauvais pronostic pour la récupération fonctionnelle du SGB(17)

Âge > 60 ans (les formes pédiatriques et l'âge jeune sont des facteurs de bon pronostic fonctionnel)
Forme électroclinique axonale (AMAN ou AMSAN)
Brièveté de la phase d'extension des paralysies (< 5 jours)
Atteinte sévère à la phase de stabilisation : atteintes bulbaires, insuffisance respiratoire avec recours à la ventilation mécanique, perte de la marche
Durée de la phase de stabilisation > 7 jours
Formes cliniques purement motrices (les formes cliniques à dominantes sensibles sont de meilleur pronostic)
Prodromes digestifs (diarrhée), infection par <i>Campylobacter jejuni</i>

AMAN : *acute motor axonal neuropathy* ; AMSAN : *acute motor and sensory axonal neuropathy*.

II. Physiopathologie du syndrome de Guillain-Barré

Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré et André Strohl ont apporté dans la compréhension des mécanismes physiopathologique du SGB des arguments en faveur d'une atteinte du SNP (radiculonévrite) avec la présence d'une hyperalbuminose sans pléiocytose à la ponction lombaire ainsi qu'un allongement de l'enregistrement graphique des réflexes témoignant d'anomalies de la conduction(4).

Au cours des années, l'évolution des concepts physiopathologiques a permis de mieux discerner la pathogénie de ce syndrome.

II.1 Une origine inflammatoire ?

L'idée d'une origine inflammatoire au processus physiopathologique du SGB a été initialement évoquée et de nombreuses études anatomopathologiques publiées dans les années 30 à 60 ont été en faveur du caractère inflammatoire des lésions.

Au départ, l'atteinte de la gaine de myéline avec préservation de l'axone n'était pas particulièrement mise en évidence et plutôt vue comme la conséquence d'une atteinte non spécifique de l'inflammation dans le nerf.

Certains auteurs insistaient sur la présence d'un œdème à la phase initiale du syndrome avec des lésions inflammatoires qui étaient engendrées par la phase de réparation(4).

II.2 Névrite allergique expérimentale

En 1969, Asbury, Arnason et Adams ont décrit la présence de lésions anatomopathologiques inflammatoires qui étaient comparables à celles observées dans le modèle de la névrite allergique expérimentale (EAN).

Cette découverte a participé à l'évolution du concept physiopathologique du SGB.

Ils ont décrit une atteinte inflammatoire précoce, principalement faite de lymphocytes, avec au niveau des zones inflammatoires une destruction de la gaine de myéline.

Dans ces descriptions, l'œdème n'est pas une anomalie prépondérante et la microscopie électronique a permis de montrer que l'effecteur principal de la démyélinisation était le macrophage(24) et que les lésions étaient dirigées contre la myéline compacte(4).

L'utilisation de modèles animaux a permis de mieux comprendre la pathogénie du SGB en mettant en évidence le lien entre la réponse auto-immune et la pathogenèse de la maladie.

Dans un modèle murin d'EAN, des chercheurs ont montré le développement d'une paralysie transitoire après immunisation avec de la myéline ou avec des protéines P2 et P0 de la myéline.

Cette immunisation conduit à une réponse médiée par des lymphocytes T CD4 contre l'une de ces protéines de la myéline.

Le modèle de l'EAN ressemble dans sa physiopathologie à l'AIDP (figure 4)(3).

Figure 4 : Fibre nerveuse d'un patient atteint d'AIPD(3)



M : Macrophage envahissant la membrane basale des cellules de Schwann

II.3 Lésion élémentaire du syndrome de Guillain-Barré

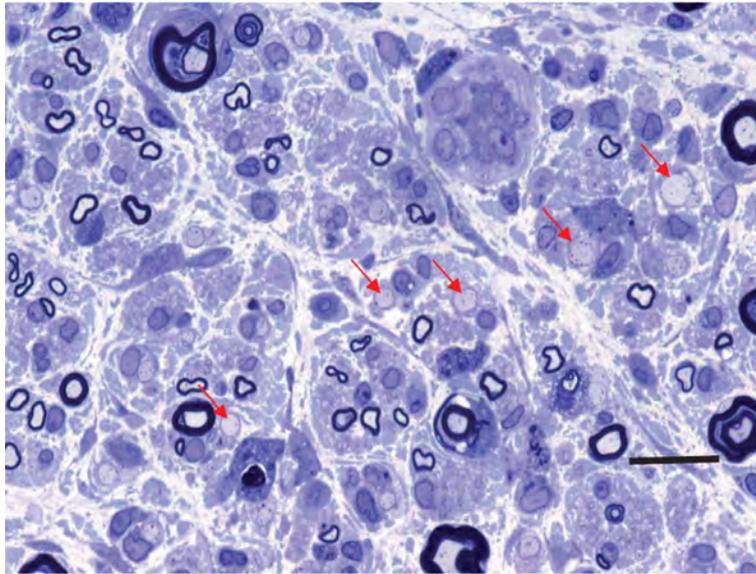
La lésion élémentaire du SGB est une démyélinisation aiguë prédominant sur la partie proximale sous-arachnoïdienne du SNP et pouvant toucher de façon asymétrique les nerfs périphériques (figure 5)(8).

Au cours du SGB, on peut observer la présence d'une infiltration des fibres nerveuses par des lymphocytes, macrophages, cellules mononucléées envahissant également les gaines de myéline et les cellules de Schwann (figure 6).

On qualifie cette infiltration de multifocale puisqu'elle atteint les fibres nerveuses de la racine à l'extrémité distale. Les fibres motrices et les segments proximaux des fibres nerveuses sont les plus touchés(9).

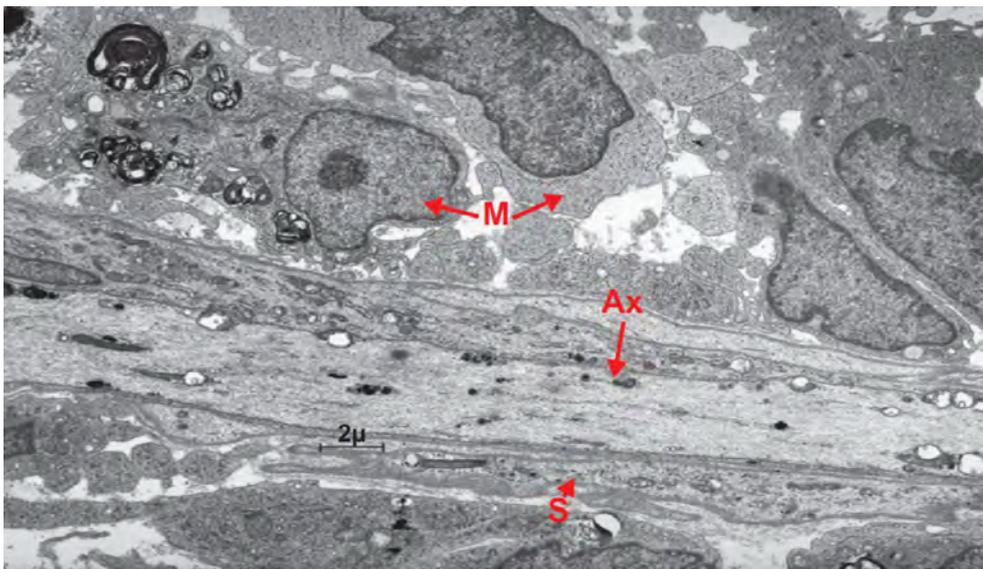
La démyélinisation complète de l'espace inter-nodal conduit ensuite à une remyélinisation réparatrice(8).

Figure 5 : Coupe semi-fine d'une biopsie de nerf musculo-cutané d'un patient présentant un SGB en phase de plateau très prolongée(8).



Les flèches correspondent à des fibres démyélinisées. Échelle : 20 µm.

Figure 6 : Biopsie de nerf d'un patient atteint de SGB montrant un axone démyélinisé entouré de nombreux macrophages (M)(8)



S: cellule de Schwann ; Ax : axone démyélinisé.

Les démyélinisations focales conduisent à la présence de blocs de conduction et à des déficits neurologiques dans le territoire correspondant.

La remyélinisation correspond à un processus de réparation permettant la restauration du déficit neurologique en faisant disparaître le bloc de conduction. Le SGB est limité dans le temps et la récupération des déficits variables

L'axone qui est normalement respecté, peut être lésé en cas de forte lésion inflammatoire.

Ces lésions axonales secondaires sont responsables d'amyotrophies distales ainsi que de séquelles(8).

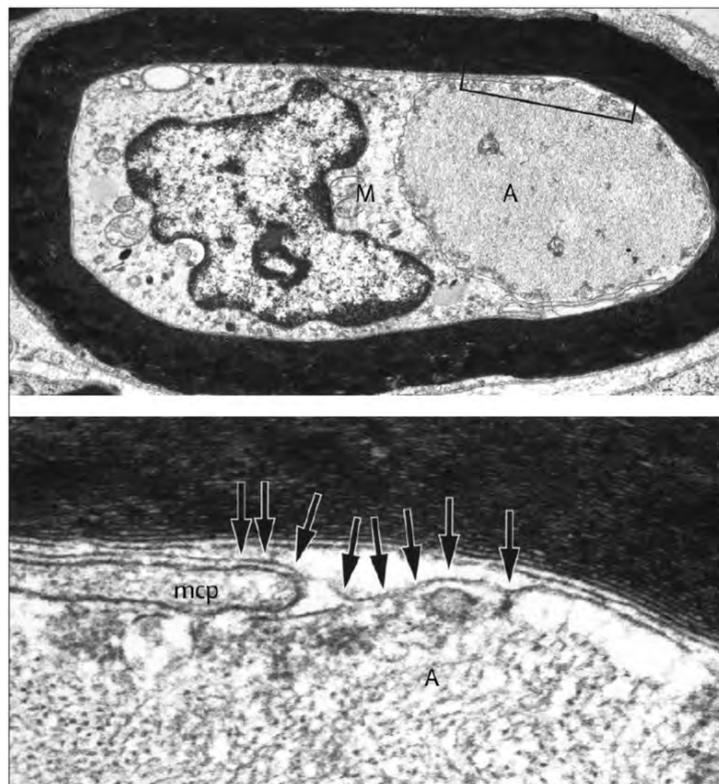
II.4 Auto-anticorps

Le modèle de l'EAN dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques du SGB présente toutefois de nombreuses limites et ne prend pas en compte le rôle des auto-anticorps, pourtant fortement impliqués dans la survenue de ce syndrome chez de nombreux patients(1).

En effet, certaines neuropathies périphériques sont associées à la production d'auto-anticorps. Depuis quelques années, on découvre de nouveaux anticorps dont certains sont dirigés contre les nœuds de Ranvier (anticorps anti-gangliosides) et à l'origine des formes axonales du SGB comme les AMAN (figure 7 ; figure 8, B).

Le transfert d'anticorps pathogènes (anti-GM1, anti-GD1a) dans un modèle murin de Guillain-Barré axonal (AMAN) a montré le rôle pathogène de ces anticorps et du complément qui serait le médiateur de l'inflammation(37) (38).

Figure 7 : Fibres nerveuses d'un patient atteint d'AMAN(3)



M : Macrophage envahissant l'espace periaxonal et l'axolemme entourant un neurone (A)

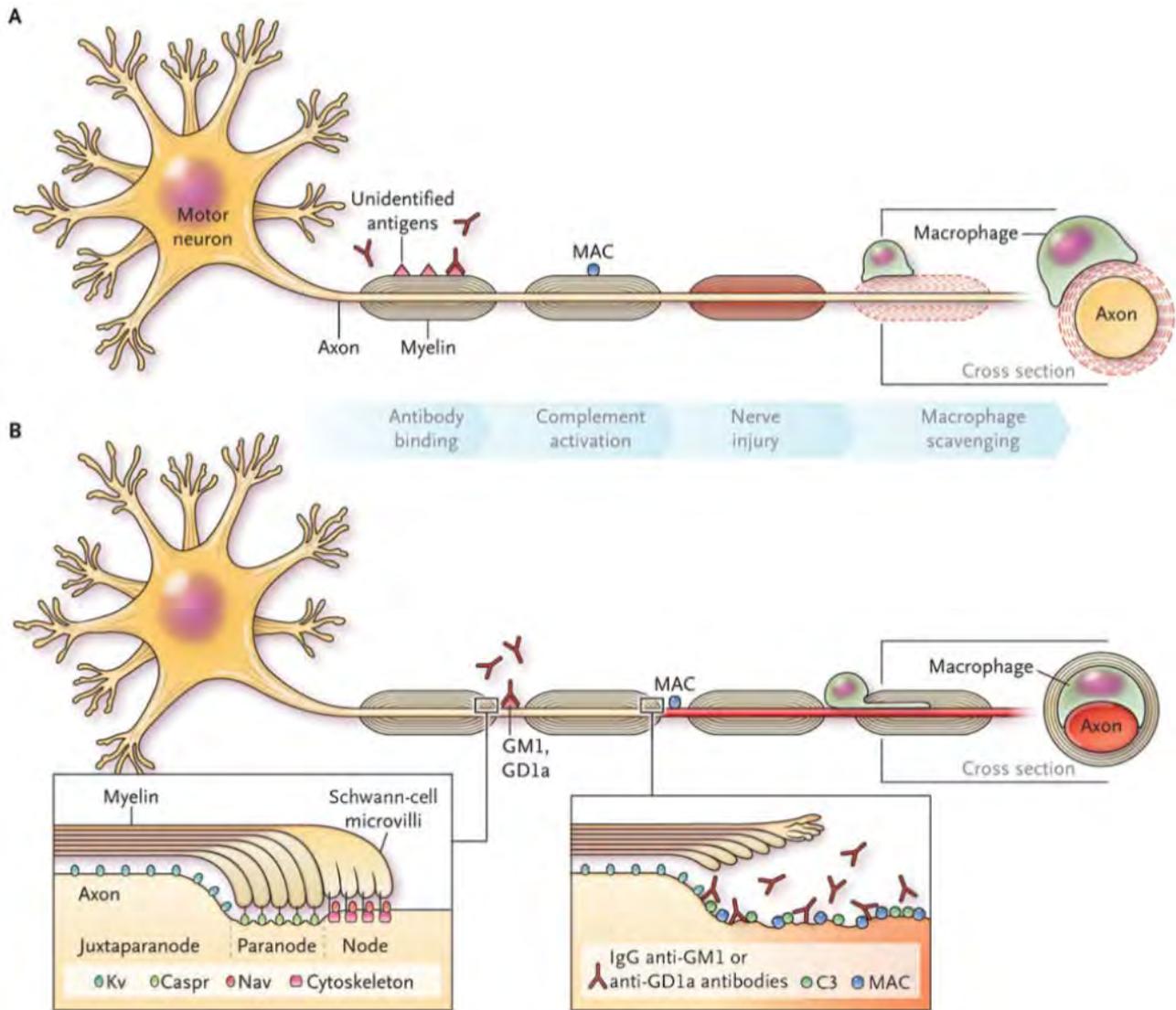
Dans la physiopathologie des formes démyélinisantes du SGB (AIDP), on suspecte également l'implication d'auto-anticorps se fixant à la surface des cellules de Schwann(3).

Cependant, il reste encore à découvrir ces auto-anticorps ciblant des composants de la myéline, à l'origine des AIDP.

D'un point de vue moléculaire, la fixation d'anticorps sur des antigènes de la gaine de myéline entraîne l'activation du complément, la formation d'un complexe d'attaque membranaire sur la surface externe des cellules de Schwann, la vésiculation de la myéline, puis l'invasion par les macrophages (figure 8, A)(9).

Il y a à l'heure actuelle de nombreuses avancées concernant ces auto-anticorps impliqués dans des neuropathies périphériques dysimmunes(39).

Figure 8 : Schéma représentant les probables mécanismes immunopathologiques du SGB(1)



MAC : Complexe d'attaque membranaire

A : Mécanisme de l'AIDP : Démyélinisation

Dans ce mécanisme conduisant à une démyélinisation, des auto-anticorps potentiels se fixent sur des antigènes de la myéline et activent le complément, entraînant la formation d'un complexe d'attaque membranaire, puis l'invasion par des macrophages.

B : Mécanisme des formes axonales du SGB (AMAN) : Atteinte axonale

Dans ce mécanisme, des auto-anticorps ciblant des gangliosides (GM1, GD1a), fortement exprimés au niveau des nœuds de Ranvier, entraînent la formation d'un complexe d'attaque membranaire. Il s'ensuit une perturbation du fonctionnement de canaux ioniques voltages dépendant à l'origine d'un défaut de conduction axonal suivie d'une atteinte axonale à un stade ultérieur(1).

Il est à noter qu'une atteinte axonale peut être secondairement observée à la suite d'une démyélinisation trop intense dans les formes sévères (figure 8, A).

Au cours des dernières années, grâce notamment à l'apport des études d'électrophysiologie, trois mécanismes distincts ont été identifiés :

- Bloc nodal par défaut de l'excitabilité (nodoparanodopathies)
- Lésions de démyélinisation
- Lésions axonales précoces(9)

II.5 Formes axonales du syndrome de Guillain-Barré

La destruction axonale était considérée uniquement comme la conséquence d'une attaque sévère de la myéline.

Yuki et al. ont rapporté en 1990 le cas de patients japonais souffrant d'une polyneuropathie axonale aiguë purement motrice avec élévation d'anticorps anti-GM1 à la suite d'une primo-infection par *C. jejuni*(40).

D'autres études ont par la suite montré des cas de paralysies aiguës purement motrices ainsi que des données anatomopathologiques mettant en évidence des dégénérescences wallériennes des fibres motrices sans signe de démyélinisation ni d'atteinte inflammatoire.

L'existence d'une forme purement motrice de Guillain-Barré appelé AMAN a alors été proposée avec des mécanismes physiopathologiques propres (figure 8, B).

Des études ultérieures menées sur ces AMAN ont permis la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue du SGB et notamment le lien avec les anticorps anti-gangliosides et le mécanisme de mimétisme moléculaire(4).

Des troubles de l'excitabilité réversibles sont mis en évidence dans les formes axonales du SGB où l'on observe une fixation d'anticorps et de protéines du complément activées au niveau des nœuds de Ranvier (figure 8, B). On parle de bloc de conduction axonal(9).

II.5.1 Gangliosides

Les cibles antigéniques de la forme classique du SGB (AIDP) ne sont pas encore clairement identifiées. Toutefois, dans certaines formes du SGB comme les formes axonales, les gangliosides peuvent être la cible d'anticorps anti-gangliosides (figure 9).

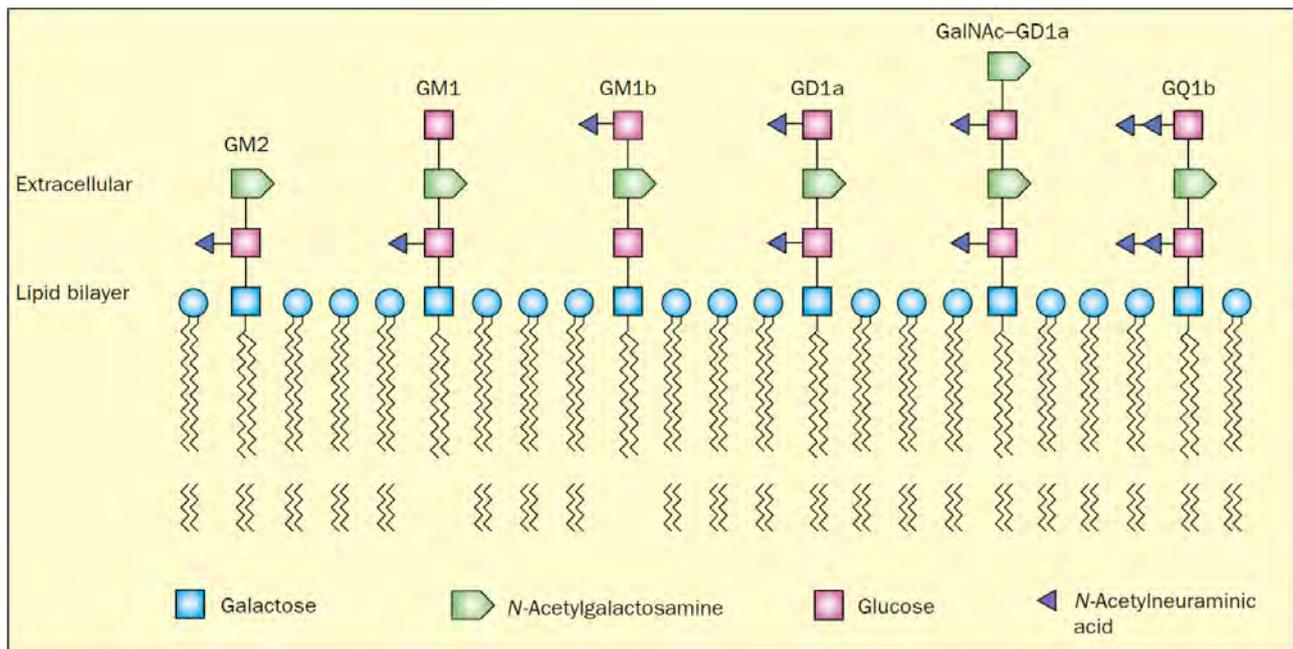
Les gangliosides sont des glycosphingolipides complexes formés d'une céramide, insérée dans la bicouche lipidique de la membrane plasmique, d'acides gras et de sucres (chaîne oligosaccharidique comportant 1 à 4 acides sialiques et 1 à 4 hexoses), comportant de nombreux épitopes identiques, ce qui induit de nombreuses réactions immunes croisées.

Leur expression est ubiquitaire, mais ils sont fortement exprimés au niveau des membranes axonales des neurones du SNP.

Ils sont la cible des anticorps anti-gangliosides principalement au niveau des nœuds de Ranvier ainsi qu'au niveau de la jonction neuromusculaire(39).

Ils diffèrent entre eux selon le nombre et la position de leurs acides sialiques (M : 1 résidu sialyle, D : 2 résidus sialyles etc.)(1).

Figure 9 : Gangliosides impliqués dans la survenue du SGB en tant que cibles potentielles d'anticorps(41)



N-Acetylneuraminic acid : Acide Sialique

Les gangliosides sont surexprimés *in vivo* dans des micro-domaines riches en cholestérol et en glycolipides appelés « rafts lipidiques ». Ils participent au maintien de l'architecture de la membrane cellulaire(42).

II.5.2 Anticorps anti-gangliosides

Au cours du SGB, la synthèse d'anticorps anti-gangliosides est médiée par les lymphocytes B via notamment un mécanisme de mimétisme moléculaire que l'on détaillera par la suite.

Les anticorps anti-gangliosides se déposent essentiellement au niveau des nœuds de Ranvier.

Ils vont par la suite entraîner un blocage de la conduction nerveuse et des lésions axonales par activation du complément.

Ils sont responsables d'une nodo-paranodopathie qui se manifeste à l'ENMG par des blocs de conduction réversibles ou non selon la gravité du processus auto-immun(39).

Les anticorps anti-gangliosides ont été identifiés dans les formes axonales du SGB et certains de ses variants tels que le SMF ou encore dans l'encéphalite de Bickerstaff(43).

Ils sont en effet retrouvés dans le sérum de nombreux patients atteints du SGB et sont dirigés contre différents gangliosides présents au niveau du SNP (figure 9).

D'autres anticorps peuvent en revanche se lier à des complexes de différents gangliosides plutôt que cibler spécifiquement un seul gangliosides(42);(4).

Dans le SGB, on détecte souvent des anticorps dirigés contre des complexes de gangliosides plutôt que des anticorps dirigés contre un seul ganglioside.

Cette détection d'anticorps anti-complexes de gangliosides est facilitée par les techniques micro-array. Elle permet la compréhension des mécanismes physiopathologiques des neuropathies dysimmunes(39).

Classiquement, les différents types d'anticorps anti-gangliosides peuvent conditionner la survenue de différentes formes du SGB (tableau 7).

Le lien entre les AMAN et les anticorps anti-GM1, GM1b, GD1a et GalNAc-GD1 a été bien décrit tout comme celui entre le SMF et les anti-GQ1b et GT1a notamment(42).

Ces différents anticorps semblent avoir un rôle pathogène direct dans la physiopathologie du SGB. Toutefois, les anticorps potentiellement impliqués dans les formes démyélinisantes AIDP ne sont pas encore clairement identifiés(4).

Tableau 7 : Anticorps IgG anti-gangliosides, symptômes neurologiques et syndromes cliniques(43)

Anticorps anti-gangliosides	Symptômes neurologiques	Syndrome clinique
GM1, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a	Paralysie des membres	Guillain-Barré axonal moteur (AMAN)
GM1, GM1b, GD1a	Atteinte sensitive-motrice des membres	Guillain-Barré axonal sensitivo-moteur (AMSAN)
GD1b	Atteinte sensitive des membres	Guillain-Barré sensitif aigu
GQ1b et GT1a	Ophtalmoplégie Ataxie	Miller-Fisher Bickerstaff
GQ1b et GT1a	Ophtalmoplégie	Ophtalmoplégie sans ataxie
GQ1b et GT1a	Ataxie	Neuropathie ataxique aiguë
GT1a isolé ou GT1a et GQ1b	Paralysie oropharyngée Déficit cervicobrachial	Guillain-Barré pharyngo-cervico-brachial
GQ1b et GT1a	Paralysie oropharyngée	Guillain-Barré oropharyngée

II.6 Phénomène post-infectieux et mimétisme moléculaire

2/3 des cas de SGB sont précédés par des signes d'infections respiratoires ou gastro-intestinales.

De nombreux agents pathogènes ont été mis en cause dans la survenue du SGB mais *C. jejuni* et le Cytomégalovirus (CMV) sont les principaux.

Une étude a estimé l'incidence des cas de SGB secondaire à une infection par *C. jejuni* à 0,25-0,65 pour 1000 infections tandis que l'incidence des SGB secondaires à une infection au CMV est estimée à 0,6-2,2 pour 1000 primo-infections au CMV(44);(1).

Un phénomène de mimétisme moléculaire serait impliqué dans la physiopathologie des cas de SGB survenant à la suite d'une infection par certains agents pathogènes. En effet, une infection peut induire la synthèse d'anticorps qui, par réactivité croisée, vont cibler des antigènes neuronaux(3).

Certains sérotypes de *C. jejuni*, isolés chez des patients ayant présenté un SGB, expriment sur la face externe de leur membrane des lipo-oligosaccharides (LOS) dont les conformations spatiales sont comparables à certains gangliosides, notamment le GM1, présents au niveau du SNP (figure 10).

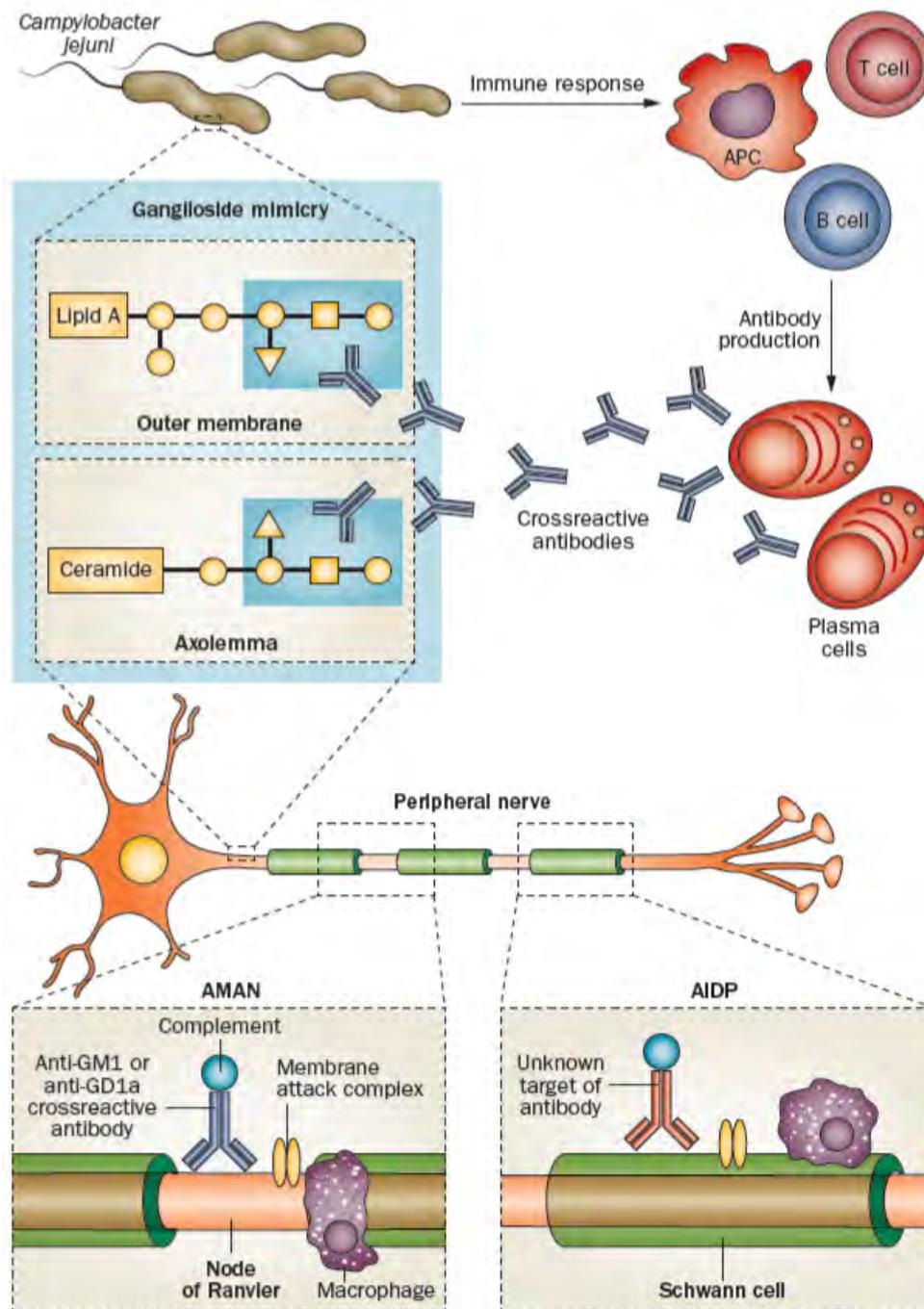
L'infection induirait donc une réponse immunitaire croisée visant les gangliosides, avec une auto réactivité du système immunitaire contre le SNP des patients précédemment exposés à cette bactérie(45).

De plus, expérimentalement, l'immunisation par ces lipo-oligosaccharides produit la maladie dans le modèle animal de l'AMAN(46);(47);(4).

Les différents sous type de SGB pourraient également être liés aux sérotypes de *C. jejuni*. En effet, dans les AMAN secondaires à une infection par *C. jejuni*, les LOS de la bactérie ont une structure similaire aux gangliosides GM1 et GD1a. En revanche, dans le SMF, les LOS de *C. jejuni* ressemblent notamment aux gangliosides GD3, GT1a ou encore GD1c(42).

D'autres mécanismes de mimétisme moléculaire ont aussi été rapportés comme par exemple avec *Haemophilus influenzae* chez un patient atteint du SMF(48);(4). Les principaux agents pathogènes impliqués dans la survenue du SGB ainsi que leur mécanismes physiopathologiques seront détaillés ultérieurement.

Figure 10 : Pathogénie du SGB, mimétisme moléculaire et anticorps anti-gangliosides(49)



II.7 Rôle du complément

Comme décrit dans la figure 8, à la suite de la fixation d'auto-anticorps, l'activation du système du complément impliquant la formation d'un complexe d'attaque membranaire (MAC) aurait également un rôle dans la pathogénie du SGB.

L'activation du complément semble être responsable d'une atteinte plus sévère, aussi bien dans les AMAN que dans les AIDP(4).

Elle se produit à l'endroit des lésions nerveuses, c'est-à-dire au niveau de l'axolemmes pour les formes AMAN et au niveau de la membrane des cellules de Schwann pour l'AIDP(50);(51).

II.8 Facteurs liés à l'hôte

Une infection par *C. jejuni* entraîne la survenue d'un SGB en moyenne 1 fois sur 1000(41).

Dans une famille infectée par un sérotype de *C. jejuni* porteur d'un LOS similaire à un ganglioside, le SGB reste en règle générale limité à un seul individu.

Ceci souligne l'existence de facteurs liés à l'hôte, sûrement génétiques que l'on ne connaît pas actuellement qui sont impliqués dans la survenue du SGB ainsi que dans l'importance des lésions nerveuses(4).

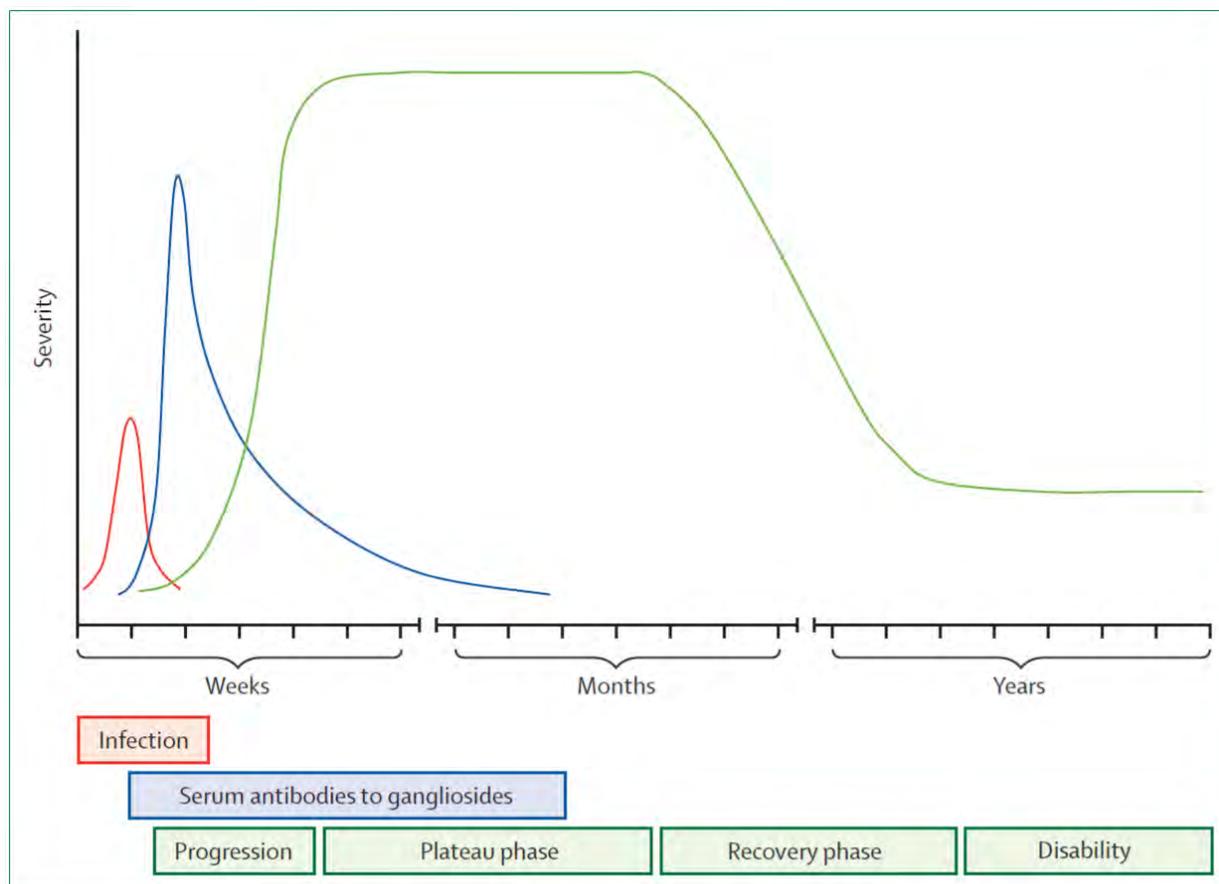
L'implication de différents variants génétiques (TNF- α , Fc γ R, CD1, KM, TLR4, Fas...) associés au SGB a été étudiée sans pour autant faire consensus, mais il semblerait que l'allèle TNF- α 308A soit tout de même un facteur de risque modéré de survenue de SGB(52).

L'allèle homozygote Fc γ RIIa-H131 serait également un facteur de risque génétique favorisant la survenue du SGB(53).

En revanche, il n'a pas été rapporté d'association significative entre les allèles HLA de classe II et la survenue de SGB(54).

Afin de schématiser l'évolution dans le temps de ce syndrome, une infection donnée entraîne la synthèse d'anticorps anti-gangliosides induisant par une atteinte des nerfs périphériques, la survenue d'un SGB (figure 11).

Figure 11 : Évolution dans le temps du SGB(55)



II.9 Étude des profils anticorps anti-gangliosides

La recherche des anticorps anti-gangliosides circulant de classe IgG et IgM est une aide au diagnostic des différentes formes de SGB. Ces anticorps peuvent cibler un seul ganglioside, on parle de mono-réactivité ou plusieurs gangliosides qui sont décrits comme « apparentés » (réactivité croisée).

Au cours d'une étude, des chercheurs ont analysé les sérums de patients atteints de SGB sur une période allant de Janvier 1993 à Décembre 2000. Les SGB sont différenciés et classés en sous-groupes en fonction de la présentation clinique des patients ainsi que selon les signes électrophysiologiques.

La recherche de ces anticorps anti-gangliosides de classe IgG et IgM est effectuée par la technique d'immunodot-blot sur membrane à partir de préparations purifiées de gangliosides.

Pour la réalisation de cette étude, 249 patients présentant un SGB ont été sélectionnés.

Il s'agit d'un groupe hétérogène comprenant 54 % d'hommes, 40 % de femmes et 6 % d'enfants et l'âge moyen est de 51 ans(56).

Les auto-anticorps anti-gangliosides ont été retrouvés chez environ 50 % des patients de l'étude. La technique d'immunodot-blot a permis d'identifier différents profils d'auto-anticorps anti-gangliosides caractéristiques des différentes formes de SGB, même si de nombreuses réactions croisées entre gangliosides ont été observées (tableau 8).

Les profils auto-anticorps anti-gangliosides caractéristiques sont observés chez 36 % des SGB. Ces profils sont différenciés principalement selon la classe et la réactivité immunodominante vis-à-vis des huit gangliosides(56).

Tableau 8 : Les profils auto-anticorps anti-gangliosides caractéristiques dans le SGB(56)

Profils autoanticorps anti gangliosides caractéristiques	Nombre de patients	%
Profil IgG (n = 18) ou IgG + IgM (n = 23) antiGM1 et GD1b	41	16,5
Profil IgG antiGD1a et apparentés	6	2,5
Profil IgG antiGQ1b	17	7
Profil IgG antiGT1b, GQ1b et apparentés	9	4
Profil IgG antiGD1b	5	2
Profil IgM antiGM2	11	4
Total	89	36

On retrouve des anticorps de classe IgG dans 62 % des cas, de classe IgG et IgM dans 26 % des cas et de classe IgM dans 12 % des cas.

Les chercheurs ont observé que dans 62 % des cas, un épisode infectieux précède la survenue d'un SGB de quelques jours à un mois.

Les agents pathogènes les plus souvent retrouvés sont *C. jejuni* (24 % des cas) et le Cytomégalovirus (7 % des cas). Un antécédent de vaccination récente est rapporté dans 2 % des SGB.

L'étude montre que 38 % des SGB présentant un profil auto-anticorps caractéristique sont hospitalisés en service de réanimation.

Chez 126 patients, soit 50 % des SGB de l'étude, aucun auto-anticorps n'a été retrouvé.

Cette étude présente 6 sous groupes « immunocliniques » associés chacun à un profil auto-anticorps caractéristique (tableau 9)(56).

Tableau 9 : Les 6 profils auto-anticorps caractéristiques et les sous-groupes immunocliniques associés(56)

Les profils autoanticorps	Tableau clinique	Nombre de patients	Âge moyen	Formes sévères (%)
Profil IgG antiGM1 et GD1b	SGB cliniquement moteur (AMAN) SGB sensitivo-moteur (AMSAN)	41	50	44
Profil IgG antiGD1a et apparentés	SGB cliniquement moteur (AMAN)	6	45	50
Profil IgG antiGQ1b	SMF cliniquement typique	17	54	0
Profil IgG antiGT1b GQ1b et apparentés	Cranial SGB SGB avec ophtalmoplégie ou avec paralysie bulbaire	9	46	22
Profil IgG antiGD1b	SGB cliniquement sensitif pur avec ataxie	5	64	20
Profil IgM antiGM2	SGB cliniquement sévère faisant suite à une infection par CMV	11	36	45

- Le profil IgG antiGM1 et GD1b :

Il est associé au SGB axonal (AMAN ou AMSAN), de pronostic plus sévère. Ce profil est observé dans 41 SGB de l'étude (16,5 % des patients). Il est de classe IgG ou de classe IgG + IgM antiGM1 et GD1b.

18 patients (44%) ont été hospitalisés en service de réanimation dû à une atteinte neurologique sévère.

Le SGB est cliniquement moteur pur chez 20 patients, moteur prédominant chez 5 patients et non précisé chez 16 patients.

L'examen de la ponction lombaire montre une dissociation albumino-cytologique dans 67 % des SGB et l'ENMG est de type axonal pur chez 84 % des patients.

Une infection intestinale par *C. jejuni* est retrouvée chez 19 patients (46 %) et un épisode infectieux respiratoire ou digestif est retrouvé chez 10 patients (24 %).

Concernant ce profil, de nombreux cas ont été décrits dans le monde et il est actuellement démontré que les LOS de certaines souches de *C. jejuni* comme la souche Penner 19 ou Lior 7 ont des chaînes oligosaccharidiques similaires à celles présentes sur les gangliosides GM1 ou GD1a.

La réponse immunitaire post-infectieuse, par un mécanisme de mimétisme moléculaire, entraîne l'agression du SNP.

La présence d'IgG antiGM1 en phase aiguë d'un SGB post-infectieux est un signe d'une plus grande sévérité ainsi que d'une récupération généralement plus longue et difficile(56).

- Le profil IgG antiGD1a et apparentés :

Il est associé au SGB axonal moteur pur (AMAN) et est particulièrement sévère (n = 6 soit 2,5 %).

Le profil IgG antiGD1a a été observé chez 4 patients, le profil IgG et IgM antiGD1a a été quant à lui observé chez 2 patients.

3 patients ont été hospitalisés en réanimation en raison d'une paralysie bulbaire et 3 patients ont présenté une forme sévère avec une phase d'extension rapide et une récupération lente.

Une infection gastro-intestinale avec fièvre est retrouvée chez 4 patients.

Cette forme est associée à une attaque directe auto-immune de l'axolemmes au niveau des nœuds de Ranvier des fibres motrices.

La présence d'IgG antiGD1a est généralement un marqueur prédictif de sévérité(56).

Expérimentalement, l'injection d'anticorps monoclonaux anti-GD1a dans le nerf sciatique d'un rat provoque un blocage de la conduction nerveuse motrice sans signes de démyélinisation(57).

- Le profil IgG antiGQ1b monospécifique :

Ce profil est observé chez 17 patients (7%) et est associé au SMF.

Un épisode infectieux gastro-intestinal ou des voies aériennes supérieures est retrouvé chez 9 patients.

L'évolution a été favorable chez 15 patients avec une guérison complète ou de légères séquelles. Toutefois, 2 patients ont présenté une rechute.

L'étude du LCR a révélé chez 10 patients une dissociation albumino-cytologique, avec une protéinorachie moyenne à 0,70 g/L.

Ces auto-anticorps de classe IgG anti-gangliosides GQ1b sont présents chez 80 à 100 % des patients souffrant de SMF. Ils sont d'élévation précoce et transitoire et sont des marqueurs sensibles et spécifiques permettant le diagnostic différentiel avec les encéphalites du tronc cérébral et les AVC.

On retrouve souvent dans ce syndrome une légère atteinte du SNP et l'ENMG montre des anomalies de la conduction sensitive.

L'agent pathogène le plus fréquemment mis en cause est *C. jejuni* et en particulier la souche Penner 2 ou Lior 4(56).

- Le profil IgG anti-gangliosides GT1b, GQ1b et apparentés :

Il est associé à 2 formes de SGB avec atteinte des nerfs crâniens (n = 9 soit 4 %).

Les nerfs crâniens III, IV et VI sont liés à un SGB avec ophthalmoplégie et ayant des similitudes avec le SMF.

Les nerfs crâniens IX, X, XI et XII sont liés à une forme de SGB avec paralysie bulbaire.

Les IgG anti-gangliosides sont ici dirigés contre deux ou plusieurs gangliosides polysialylés.

2 patients ont été hospitalisés en service de réanimation pour des troubles sévères de la déglutition.

Un traitement par IgIV a été réalisé chez 8 patients et l'évolution a été favorable chez 7 des 8 patients traités(56).

- Le profil IgG antiGD1b :

Ce profil est associé à une forme clinique sensitive pure de SGB avec ataxie (n = 5 soit 2 %).

On retrouve dans les antécédents de ces patients, 3 infections des voies respiratoires, une gastro-entérite à *C. jejuni* et une mononucléose infectieuse.

L'ENMG est en faveur d'une atteinte sensitive pure. Le profil auto-anticorps est de classe IgG antiGD1b monospécifique.

Il est à noter que le ganglioside GD1b a une expression majoritaire au niveau des grosses fibres myélinisées sensibles du ganglion rachidien dorsal sensitif et des racines sensibles(56).

- Le profil IgM antiGM2 :

Il est associé à une forme clinique sévère de SGB suite à une infection récente par le CMV (n = 11 soit 4 %) qui est détectée chez tous les patients.

On observe la présence d'une dissociation albumino-cytologique chez 5 patients.

Une corrélation est observée entre la détection d'une infection récente par le CMV et la positivité des IgM antiGM2. Ces anticorps diminuent ensuite pendant la phase de convalescence.

Le tableau clinique est généralement sévère et 5 patients ont été admis en réanimation (45%).

On observe fréquemment une atteinte sensitive ainsi qu'une atteinte des nerfs crâniens et également un risque d'insuffisance respiratoire.

La période de récupération a été longue pour la plupart des patients présentant ce profil(56).

Autres profils :

- Le profil non caractéristique de classe IgM antiGM1 et GD1b :

Dans cette étude, ce profil semble être préférentiellement associé à un SGB de forme classique AIDP démyélinisant, sensitivo-moteur et d'évolution spontanément favorable le plus souvent. Il est observé chez 34 patients soit 14 % des SGB de l'étude. Les anticorps correspondant à ce profil appartiennent au répertoire des immunoglobulines ou sont des anticorps secondaires à une atteinte neurologique.

On note le fait que 3 patients ont été hospitalisés en réanimation (9 %).

La dissociation albumino-cytologique est mise en évidence chez 67 % des patients.

On retrouve chez 40 % des patients, une infection précédant la survenue des symptômes du SGB. L'évolution de cette forme est le plus spontanément régressive.

Toutefois, il est important de noter que dans la littérature scientifique, les anticorps potentiellement à l'origine de l'AIDP ne sont pas actuellement identifiés.

- Le profil auto-anticorps négatif :

Il est associé à un SGB peu sévère dont l'évolution est spontanément régressive (n = 126 soit 50 %).

Cette étude a permis de mettre en évidence dans les différentes formes électrocliniques du SGB, 6 profils auto-anticorps anti-gangliosides caractéristiques dans 36 % des cas.

Ces 6 profils sont liés à 6 sous-groupes immunocliniques homogènes et différent du SGB classique démyélinisant (AIDP).

Ces profils d'auto-anticorps caractéristiques sont majoritairement de classe IgG (88%).

De plus, on note chez 62 % des patients de l'étude présentant un profil d'anticorps caractéristique, la présence d'une infection précédant la survenue du SGB.

Cette étude montre également une association entre la présence d'un profil auto-anticorps caractéristique et une plus grande sévérité clinique du SGB (hospitalisation en service de réanimation)(56).

Conclusion sur la physiopathologie et les auto-anticorps anti-gangliosides :

La recherche des auto-anticorps anti-gangliosides est une aide au diagnostic des différentes formes du SGB et permet également de souligner leur caractère auto-immunitaire.

Classiquement, les anticorps de classe IgG antiGM1 ou IgG antiGD1a sont préférentiellement observés dans le SGB axonal à prédominance motrice, les IgG antiGQ1b sont, quant à eux, préférentiellement associées au SMF et les IgG antiGD1b sont associés à une forme sensitive de SGB.

Ces auto-anticorps anti-gangliosides spécifiques sont en lien avec les phénomènes auto-immunitaires post-infectieux retrouvés dans les atteintes aiguës du SNP(56);(39).

III. Syndrome de Guillain-Barré et agents pathogènes

Dans les semaines ou les jours précédant l'apparition des déficits neurologiques, on note que la majorité des patients souffrant d'un SGB présentent des signes cliniques évocateurs d'infection bactérienne ou virale. Les principaux symptômes relevés sont la fièvre, la toux, des maux de gorge, un écoulement nasal ou encore une diarrhée(58). Il s'agit le plus souvent d'infection respiratoire ou digestive.

De nombreux agents infectieux sont incriminés dans le déclenchement du SGB (tableau 10).

L'implication de certains agents pathogènes est bien documentée et établie à partir d'études de séries de patients. À l'inverse, d'autres sont seulement évoqués au travers de quelques cas décrits dans la littérature et peuvent résulter d'une simple association fortuite(21) (29).

Tableau 10 : Antécédents infectieux proposés dans la survenue du SGB (liste non exhaustive)(29)

VIRUS	BACTÉRIE
Adénovirus	<i>Brucella</i>
Coronavirus	<i>Campylobacter jejuni</i>
Coxsackievirus	<i>Haemophilus influenzae</i>
Cytomégalovirus	<i>Helicobacter pylori</i>
Epstein-Barr virus	<i>Listeria monocytogenes</i>
Echovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Hépatites A, B et C	<i>Pasteurella tularensis</i>
Herpes simplex	<i>Salmonella typhosa</i>
Herpes zona	<i>Shigella</i>
Human herpesvirus type 6	<i>Yersinia</i>
Virus de l'immunodéficience humaine	
Influenza A et B	
virus de l'encéphalite japonaise	
Rougeole	
Oreillons	
Parainfluenza	
Virus respiratoire syncytial	
Vaccine	
Variole	
West Nile virus	

L'aspect « post-infectieux » du SGB, en réponse à une infection récente, repose sur un diagnostic étiologique à la recherche d'un antécédent infectieux et sur des marqueurs de l'infection.

Cependant, les symptômes neurologiques peuvent survenir alors que les marqueurs directs de l'infection ne sont plus détectables.

Il est également difficile d'établir un lien de cause à effet entre le SGB qui est une affection relativement rare et les infections mises en cause (respiratoires, digestives) qui sont, quant à elles, très fréquentes(21).

Certains virus peuvent entraîner des atteintes du système nerveux central (SNC). Ce sont des virus neurotropes qui peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) et qui provoquent des lésions du SNC. La mise en évidence de ces virus dans le LCR permet le diagnostic.

On retrouve parmi ces virus, les virus de l'herpès (HSV-1 à l'origine d'encéphalites virales), le virus de la varicelle et du zona, le virus de la rage, des entérovirus (à l'origine de méningites virales), certains flavivirus ou encore le VIH...

La réplication virale peut donc occasionner des atteintes du SNC et certaines infections virales sont susceptibles de déclencher un processus immunopathologique engendrant le développement de lésions inflammatoires démyélinisantes du SNP à l'image du SGB(59).

Parmi les agents pathogènes mis en cause dans la survenue du SGB, il existe toutefois des preuves convaincantes de causalité pour le Cytomégalo virus, le virus d'Epstein-Barr, le VIH, le virus de l'herpès zona ainsi que pour les bactéries *Campylobacter jejuni* et *Mycoplasma pneumoniae*(29).

Nous allons à présent étudier l'implication de certains agents pathogènes dans la survenue du SGB en nous basant sur des données épidémiologiques, clinico-biologiques et expérimentales.

III.1 Syndrome de Guillain-Barré et *Campylobacter jejuni*

III.1.1 Description de *Campylobacter jejuni*

Les bactéries du genre *Campylobacter* sont responsables d'infections variées chez l'homme et notamment de gastro-entérites partout dans le monde. Ce sont les principales causes d'infection alimentaire et ces infections sont en augmentation dans le monde.

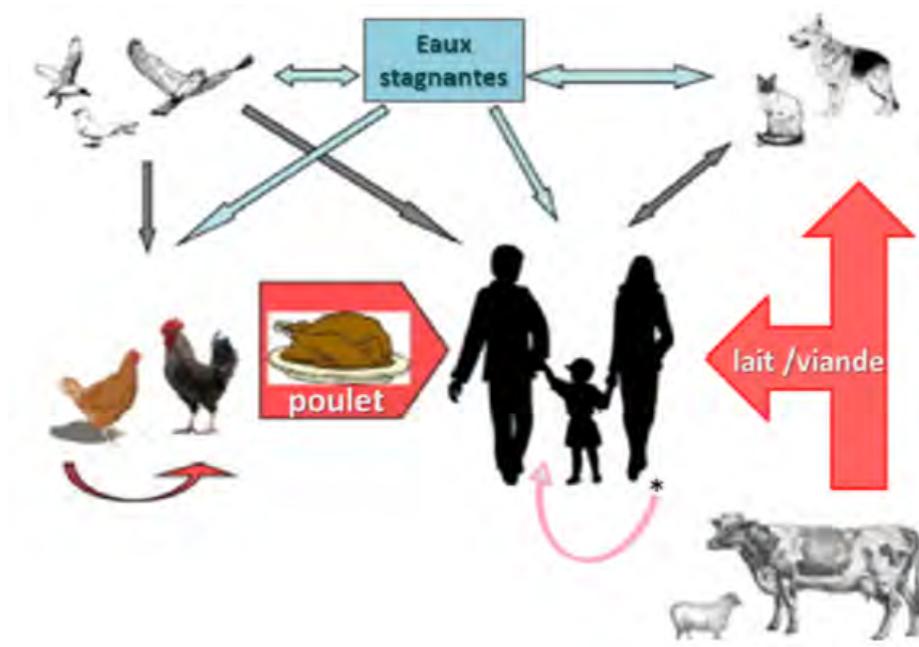
Ce sont des petits bacilles à gram négatif incurvés, spiralés ou en bâtonnets, non sporulés et pour la plupart des espèces du genre, mobiles grâce à un ou deux flagelles polaires. Ces bactéries sont pour la plupart thermotolérantes, croissent en atmosphère micro-aérophile et parfois en anaérobiose. Les espèces appartenant à ce genre ont des niches écologiques diverses et une grande diversité métabolique. *C. jejuni*, *C. coli* et *C. fetus* sont les espèces les plus fréquemment rencontrées dans les infections chez l'homme.

Elles sont commensales du tube digestif de certains animaux domestiques et sauvages dont les déjections peuvent souiller les eaux stagnantes et les sols environnants. La volaille, les bovins, ovins, porcs et animaux de compagnie sont les principaux réservoirs à l'origine des infections chez l'homme. L'eau contaminée est également source d'infection.

L'OMS estime en 2010 à 96 millions le nombre mondial de cas de gastro-entérites liées à *Campylobacter* spp. *C. jejuni* et *C. coli* sont les deux espèces les plus fréquemment retrouvées (90 % des infections).

Dans les pays industrialisés, la contamination se fait le plus fréquemment par consommation de volaille non suffisamment cuite. Ces infections sont sporadiques, de saisonnalité estivale et dont la prévalence du portage est faible. En revanche, dans les pays en voie de développement, la prévalence du portage est élevée et les infections sont endémiques, sans caractère de saisonnalité. La contamination est généralement interhumaine ou via l'environnement souillé (figure 12)(60).

Figure 12 : Principales voies de contamination par *Campylobacter* chez l'homme, contamination interhumaine, rare dans les pays industrialisés, très fréquente dans les pays en voie de développement(60)



Le diagnostic d'une infection à *Campylobacter* est microbiologique par isolement de la bactérie dans des coprocultures ou des hémocultures. L'évolution est la plupart du temps bénigne, ne nécessitant qu'un traitement symptomatique.

L'antibiothérapie par macrolides, en particulier l'Azithromycine, est réservée aux formes sévères ainsi que pour les patients présentant des comorbidités.

La manifestation clinique la plus fréquente de *Campylobacter* est la gastro-entérite aiguë.

Toutefois, les manifestations extra-digestives sont nombreuses avec des septicémies, abcès cérébraux, méningites, cellulites, ou des infections osseuses.

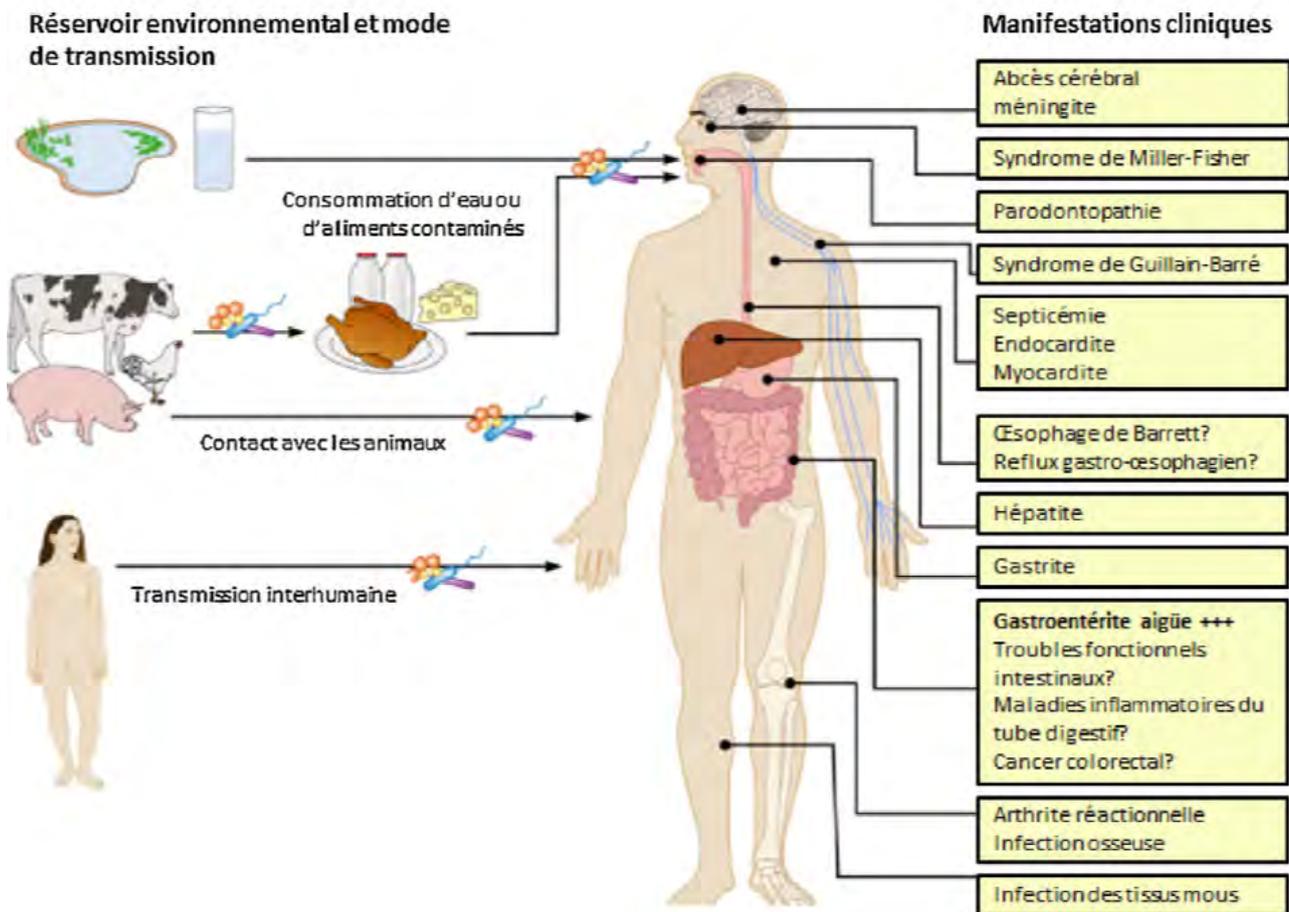
Les espèces du genre *Campylobacter* peuvent également être à l'origine de complications digestives à long terme comme le cancer colorectal ou encore les troubles fonctionnels intestinaux.

De plus, les infections par *Campylobacter* peuvent provoquer des manifestations auto-immunes comme le SGB ou l'arthrite réactionnelle (figure 13)(61).

Les infections à *Campylobacter* sont à ce jour un problème majeur de santé publique en raison de la large dissémination chez l'homme et l'animal.

Malgré les efforts réalisés afin de contrôler la transmission de ce pathogène, la prévalence des infections par *Campylobacter* reste haute dans de nombreux pays comme les pays en voie de développement(61).

Figure 13 : Réservoirs environnementaux, modes de transmission et manifestations cliniques associées à *Campylobacter*(61)



Les points d'interrogation indiquent les complications pour lesquelles le rôle de *Campylobacter* est incertain.

Différents facteurs de virulence et de pathogénicité conduisant à l'infection ont été caractérisés, parmi eux on retrouve la mobilité, l'adhésion, l'invasion, la production de toxines, l'échappement au système défensif de l'hôte ainsi que la capacité de la bactérie à survivre dans des conditions hostiles.

Le lipo-oligosaccharide (LOS) est présent à la surface de nombreuses espèces de *Campylobacter*, il intervient au niveau des phases d'adhésion, d'invasion mais aussi dans les mécanismes de résistance au sérum et dans l'échappement vis à vis du système immunitaire de l'hôte.

Cet échappement résulte de la grande diversité des LOS ainsi que de la capacité des bactéries à moduler la structure du LOS par sialylation ce qui diminue leur immunogénicité et augmente leur potentiel invasif(60).

De plus, certains types de LOS ont une homologie structurale avec les gangliosides humains entraînant une réponse auto-immune à l'origine du développement chez l'hôte du SGB(62).

III.1.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré

On retrouve dans 27 % des cas de SGB, des troubles intestinaux dans les 4 semaines précédant la survenue de déficits neurologiques(21).

La notion d'une diarrhée est retrouvée dans 60 % des formes axonales de SGB.

On remarque une saisonnalité des infections à *C. jejuni* durant la période estivale ainsi qu'au début de la période automnale alors que les SGB liés à *C. jejuni* sont observés de manière décalée en période automnale(63).

Des données sérologiques et bactériologiques illustrent que 14 à 40 % des SGB seraient consécutifs à une infection par *C. jejuni* la plupart du temps dans le mois précédant le début des signes cliniques.

Cette incidence peut atteindre 66 % dans certaines régions du monde comme en Asie et fait souvent suite à des épidémies.

On estime à 150 par an le nombre de cas de SGB faisant suite à une infection par *C. jejuni* dans un pays comme l'Angleterre(64).

Le risque de développer un SGB suite à une infection par *C. jejuni* est évalué à environ 1 cas pour 1000 infections(41);(63).

Le délai moyen entre l'épisode diarrhéique et le début des déficits neurologiques est de 9 jours, délai au bout duquel la plupart des patients ont une coproculture négative.

On pourrait améliorer le rendement de ces coprocultures via l'utilisation de la PCR (Polymerase Chain Reaction) permettant la détection de *C. jejuni* directement à partir d'un prélèvement de selles. Le diagnostic d'imputabilité entre une infection par *C. jejuni* et la survenue d'un SGB repose principalement sur une sérologie. L'infection à *Campylobacter* pouvant passer inaperçue chez 30 % des patients(21).

L'approche sérologique consiste en la recherche d'IgG/IgM voir d'IgA spécifiques via la technique de l'Elisa.

La sérologie n'est réalisée que pour le diagnostic étiologique des syndromes post-infectieux comme le SGB ou l'arthrite réactionnelle. Il ne faut prendre en considération que des taux élevés d'anticorps dirigés contre *Campylobacter* en raison de la fréquence élevée de la positivité de ces anticorps dans la population générale(61).

En règle générale, les SGB associés à *C. jejuni* sont plus fréquemment observés chez les hommes, avec une moyenne d'âge des patients atteints supérieure à 50 ans.

Les SGB en rapport avec une infection à *C. jejuni* présenteraient plus souvent une atteinte motrice pure (formes AMAN) et seraient aussi plus souvent associés à des atteintes axonales ou à des anomalies électrophysiologiques de mauvais pronostic(63).

Les infections par *C. jejuni* peuvent également être à l'origine d'un SMF, variant du SGB(61).

Certains sérotypes de *C. jejuni* seraient associés à des formes particulièrement sévères de SGB comme par exemple les sérotypes O:19 au Japon et O:41 en Afrique du Sud(63).

Les séquelles à long terme sont fréquentes et la plupart du temps sévères dans ces formes de SGB faisant suite à une infection par *C. jejuni* par rapport aux autres étiologies de SGB.

Aucun traitement antibiotique n'est préconisé à ce jour dans cette indication(21).

III.1.3 Mécanismes moléculaires

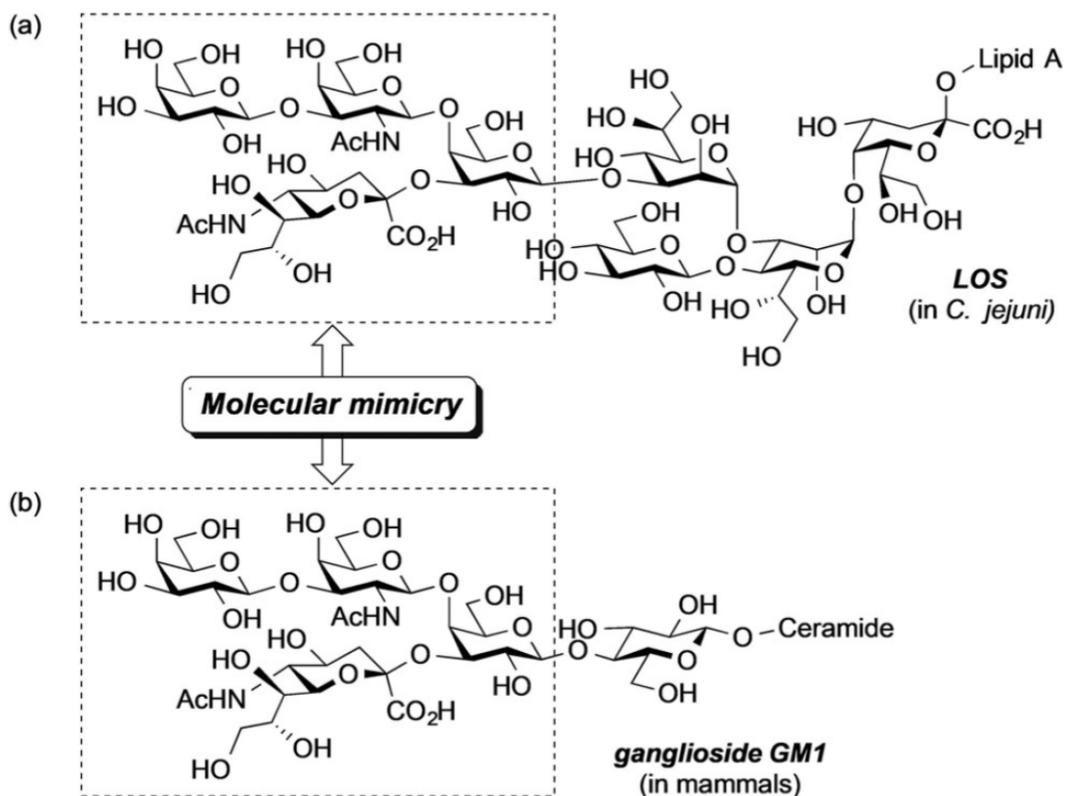
Rhodes et Tattersfield rapportent en 1982 le premier cas de SGB associé à une diarrhée infectieuse à *C. jejuni* (65).

De nombreux autres cas ont par la suite été décrits dans des études dans lesquelles on retrouve une prévalence variable allant 15 à 40 % pour ces cas de SGB faisant suite à une infection à *C. jejuni*.

L'ensemble de ces études a toutefois permis d'identifier des spécificités clinicobiologiques de ce SGB secondaire à une infection à *C. jejuni* et même d'identifier un mécanisme physiopathologique. Il s'agit de l'existence d'un phénomène de mimétisme moléculaire entre certains gangliosides de la membrane neuronale et le LOS de certaines souches de *C. jejuni* à l'origine d'une réponse auto-immune avec l'implication d'anticorps anti-gangliosides.

La structure terminale de ce LOS est en effet similaire à celle des gangliosides qui sont présents dans la plupart des tissus et surtout au niveau du système nerveux (figure 14).

Figure 14 : Mimétisme moléculaire entre un LOS d'une souche de *C. jejuni* (a) et un ganglioside GM1 (b) (66)



L'hypothèse d'une réponse anti-gangliosides dans la survenue du SGB est issue d'observations cliniques ainsi que d'études sur des modèles animaux.

Dans certaines formes axonales motrices du SGB (AMAN), on observe la présence d'anticorps anti-GM1 et anti-GD1a sur les fibres motrices principalement au niveau des nœuds de Ranvier.

On a observé chez le lapin après des expérimentations d'immunisations avec des gangliosides GM1, le développement de paralysies flasques avec des lésions histologiques des nerfs périphériques similaires à celles de patients atteints de la forme axonale motrice du SGB.

De plus, des atteintes similaires ont été observées après immunisation d'animaux avec un LOS issu d'une souche de *C. jejuni* isolée chez un patient ayant développé un SGB à la suite d'une infection digestive(21).

Les animaux présentaient alors des titres élevés d'anticorps anti-GM1(47).

On retrouve la présence d'anticorps anti-GM1 chez plus de 60 % des patients atteints de la forme axonale motrice du SGB.

De plus, *C. jejuni* peut également être impliqué dans la survenue du SMF. En effet, une infection par *C. jejuni* peut induire la synthèse d'anticorps anti-GQ1b, via un mécanisme de mimétisme moléculaire, en raison d'un épitope similaire au ganglioside GQ1b porté par le pathogène et responsable de la survenue de SMF(67);(41).

Les formes démyélinisantes (AIDP) ne sont pas significativement associées aux anticorps anti-gangliosides y compris à la suite d'infection à *C. jejuni*. Ces formes là sont plus fréquentes dans les pays occidentaux et on ignore actuellement le lien entre *C. jejuni* et ces formes démyélinisantes(21).

III.1.4 Étude de cas

Une étude néo-zélandaise a retrouvé une décroissance significative des taux d'hospitalisations pour SGB après le contrôle d'une épidémie de *C. jejuni* dans la volaille.

Ceci illustre le lien entre l'incidence des SGB et l'incidence des infections par *Campylobacter*(61).

Une série de patients portant sur 264 cas de SGB a montré l'existence d'une infection récente à *C. jejuni* dans 22 % des cas avec une prépondérance masculine (sex-ratio : 1,76) et un âge de survenue moyen de 51 ans.

Une diarrhée survenant en moyenne 9 jours avant les premiers symptômes neurologiques était observée chez 52 % des patients.

L'étude a également montré une prédominance motrice dans 57 % des cas de SGB(63).

Parmi les agents pathogènes les plus fréquemment mis en cause, *C. jejuni* et le Cytomégalovirus représentent plus de 40 % des causes de SGB(63).

III.2 Syndrome de Guillain-Barré et Cytomégalovirus

III.2.1 Description du Cytomégalovirus

Le Cytomégalovirus humain (CMV) également nommé herpes virus humain 5 (HHV5) est un virus de la famille des herpesviridae (Betaherpesvirinae). L'unique réservoir du CMV est l'homme.

Il est ubiquitaire dans le monde à l'origine d'infections très répandues et endémiques, survenant tout au long de l'année sans recrudescence saisonnière.

La transmission de l'infection nécessite un contact étroit ou intime du fait de la fragilité du virus. Les sources d'infections (salive, sécrétions pharyngées, sperme, lait maternel...) sont multiples.

Il constitue la première cause d'infections virales congénitales et périnatales.

Il persiste à vie chez son hôte. La primo-infection est suivie par une infection latente et d'infections secondaires résultant de la réactivation du virus latent.

Du fait de la diversité antigénique du virus, des réinfections sont possibles.

Le virus du CMV a un tropisme cellulaire large (cellules endothéliales, épithéliales, dendritiques, macrophages, cellules nerveuses ...) contribuant ainsi à la diversité des atteintes cliniques.

Sa dissémination est hématogène et les sites de latence du virus sont multiples.

Les interventions thérapeutiques sont limitées en raison du nombre restreint de molécules antivirales disponibles, de leur toxicité (interdiction d'emploi chez la femme enceinte) ainsi que de l'émergence de résistance.

Les antiviraux disponibles actifs sur le CMV sont des inhibiteurs de l'ADN polymérase(68).

L'infection par le CMV touche préférentiellement les enfants ou les jeunes adultes, en effet, elle touche entre 40 et 100 % de la population à l'âge adulte et 10 à 20 % des enfants sont infectés avant la puberté.

Les manifestations cliniques sont fonction de l'état immunitaire du sujet infecté et les personnes les plus à risque sont les femmes enceintes lors de primo-infection ainsi que les personnes immunodéprimées lors de réactivation.

Chez les sujets immunocompétents, la primo-infection est généralement asymptomatique tout comme les réactivations(21).

Cependant, un syndrome grippal associé à une hépatite peut survenir. Une évolution prolongée et des rechutes sont possibles.

Les complications neurologiques sont rares, liées à un effet pathogène direct ou indirect du virus(63).

On diagnostique habituellement cette infection devant une élévation des IgM même si cette élévation isolée ne permet pas d'affirmer le caractère récent de l'infection en raison des phénomènes de réactivation pouvant eux aussi s'accompagner d'une hausse des IgM.

Pour pallier ce problème, l'index d'avidité des IgG est utilisé afin d'affirmer une séroconversion et exclure une infection datant de plus de 3 mois(63).

Le virus est recherché dans le sang et dans divers prélèvements (urines, LCR...) en fonction du contexte clinique devant toute suspicion d'infection active. La détection des antigènes viraux correspond à la recherche de la phosphoprotéine pp65 dans les noyaux des polynucléaires circulants et la détection de l'ADN viral s'effectue par PCR. Le sérodiagnostic se réalise grâce aux tests d'Elisa permettant la détection des anticorps totaux ou des anticorps de type IgG ou IgM de façon séparée(68).

III.2.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré

L'implication du CMV dans la survenue du SGB a été décrite pour la première fois en 1967, elle fut ensuite mise en évidence lors de primo-infection chez 10 à 15 % de patients atteints de SGB.

En terme de fréquence, la primo-infection par le CMV est la deuxième cause de SGB après *C. jejuni*.

De nombreuses études synthétisées dans le tableau 11, se sont intéressées au cas de SGB associé au CMV(17).

Tableau 11 : Principales études publiées sur le SGB associé au CMV(17)

Auteurs, année, localisation	Cas étudiés ^a	Critères de diagnostic virologique de l'infection par le CMV			ADN viral	Conclusions
		IgG	IgM	Avidité des IgG		
Winer <i>et al.</i> , 1988, Royaume-Uni [9]	11	Positives	Positives	Non fait	Non recherché	Aucune conclusion spécifique
Boucquey <i>et al.</i> , 1991, Belgique [10]	9	Positives	Positives (titre > 1/40)	Non fait	Non recherché	Aucune conclusion spécifique
Visser <i>et al.</i> , 1996, Pays-Bas [11]	20	Non fait	Positives	Non fait	Non recherché	Patients jeunes, atteintes sévères, déficits sensitifs fréquents, atteintes des paires crâniennes
Hadden <i>et al.</i> , 2001, Europe [12]	19	Positives	Positives	Élevée	Non recherché	Patients jeunes, absence d'atteinte axonale, augmentation des concentrations sériques de facteurs d'activation des lymphocytes T
Steininger <i>et al.</i> , 2004, Autriche [13]	5	Positives	Positives	Non fait	Recherché	PCR positive dans le sérum (n=2/5), négative dans le LCR

LCR : liquide céphalorachidien.

^a Nombre de cas de SGB-CMV.

Entre 1996 et 2006, le service de réanimation de l'hôpital Raymond-Poincaré à Garches a pris en charge 506 patients atteints de SGB et parmi eux, on retrouve 63 patients ayant eu une primo-infection au CMV dans les semaines qui précèdent la survenue du syndrome.

En comparaison au SGB faisant suite à l'infection par *C. jejuni*, le SGB en lien avec le CMV toucherait des sujets plus jeunes (en moyenne 32 ans) et plus souvent des femmes.

Ces SGB présentent plus de troubles sensitifs mais en parallèle moins de neuropathie motrice.

Il y a plus d'atteintes des paires crâniennes avec comme principale manifestation des paralysies faciales.

Les SGB associés au CMV sont en règle générale de bon pronostic avec des séquelles à long termes moins sévères même si des séquelles gênantes ont été rapportées par environ 1/4 des patients (tableau 12).

Cependant, la survenue de complications graves dans les formes sévères, engendrant par exemple une perte de la marche ou un recours à la ventilation mécanique sont aussi fréquentes que les SGB n'étant pas associés au CMV.

Au niveau de l'électrophysiologie, les profils correspondent à une atteinte de type démyélinisante (AIDP) observée chez 70 % des patient.

Au niveau biologique, plus de 50 % des patients présentaient une cytolysé hépatique.

Les profils auto-anticorps anti-gangliosides sont différents de ceux observés avec *C. jejuni*, avec une détection plus fréquente des anticorps anti-GM2(17) (21) (44).

Tableau 12 : Comparaison des principales caractéristiques clinicobiologiques des SGB associés ou non au CMV(17)

Caractéristiques	SGB associé au CMV	SGB non associé au CMV
Âge médian (extrêmes)	32 ans (18-66)	53 ans (18-93)
Sexe	Prédominance féminine	Prédominance masculine
Signes cliniques ayant précédé le SGB	Syndrome pseudogrippal, céphalées ou fièvre isolée (64 % des cas)	Signes gastro-intestinaux, ou respiratoires (66 % des cas)
Délai médian entre les signes cliniques ayant précédé le SGB et le début des déficits neurologiques (extrêmes)	13 jours (2-40)	7 jours (2-40)
Délai médian entre le début du SGB et l'hospitalisation (extrêmes)	6 jours (0-23)	5 jours (0-50)
Formes cliniques	Formes sensitivomotrices (60 % des cas) et paralysies faciales (50 % des cas)	Formes purement motrices (45 % des cas), formes sensitivomotrices (45 % des cas), paralysies faciales (25 % des cas)
Signes biologiques	Augmentation des transaminases hépatiques (50 % des cas), anticorps antigangliosides de type IgM anti-GM2 (30 % des cas)	Anticorps antigangliosides de type IgG anti-GM1 (15 % des cas)
Pronostic à un an	Pas de séquelles majeures, séquelles mineures dans 23 % des cas	Séquelles majeures dans 10 % des cas, séquelles mineures dans 15 % des cas

Séquelles mineures : troubles de la marche avec possibilité de marche sans assistance sur une distance de 5 m et/ou paralysie faciale et/ou troubles sensitifs ; séquelles majeures : troubles de la marche avec possibilité de marche avec assistance sur une distance de 5 m ou marche impossible.

Il est à noter qu'au cours des 10 dernières années, on observe une diminution du nombre de SGB associé au CMV alors que le nombre de patients atteints de ce syndrome reste quant à lui stable. Cette diminution peut être due à la baisse de l'incidence des infections par le CMV dans les pays industrialisés(17).

L'estimation du risque de développer un SGB après une primo-infection à CMV est comprise entre 0,6 et 2,2 cas de SGB pour 1000 primo-infection. Cette estimation est sensiblement du même ordre que celle pour *C. jejuni*(21).

III.2.3 Mécanismes moléculaires

Une relation est établie entre la survenue de certaines pathologies auto-immunes telles que la vascularite ou la sclérodermie et l'infection par le CMV. Ce lien suggère la présence de mécanismes immunopathologiques pouvant également être impliqués dans la survenue du SGB à la suite d'une infection par le CMV(17).

Un lien entre l'infection par le CMV et la survenue de formes démyélinisantes du SGB (AIDP) associé à la présence d'anticorps IgM anti-GM2 a été évoqué(41).

Cependant, une étude menée sur une série de 17 patients ayant eu une primo-infection à CMV, sans aucune complications neurologiques, rapporte la présence d'IgM anti-GM2 détectée chez plus de la moitié des patients. Ce profil de réponse anti-gangliosides est donc probablement plus en rapport avec l'infection par le CMV qu'avec le SGB(17).

Les processus physiopathologiques à l'origine des SGB associés au CMV n'ont pas été clairement identifiés.

A l'inverse du SGB associé à *C. jejuni*, l'implication des anticorps anti-gangliosides dans la survenue de déficits neurologiques n'est pas clairement démontrée et il n'y a pas à ce jour de modèle immunopathologique disponible permettant de démontrer le processus de démyélinisation du SGB secondaire à une infection par le CMV.

Certains résultats publiés sur le rôle de la réponse immunitaire cellulaire rapportent une augmentation de marqueurs d'activation des lymphocytes T et un pourcentage élevé de lymphocytes T CD8(21).

En comparaison aux SGB faisant suite à une infection par *C. jejuni*, une étude menée par l'équipe de Hadden et al. a mis en évidence dans le sérum de patients atteints de SGB à la suite d'une infection par le CMV, une augmentation de VCAM-1, ICAM-1 et de la L-selectine sériques qui sont des marqueurs d'activation et de migration des lymphocytes T(69).

Cela permet de suggérer l'implication de mécanismes physiopathologiques spécifiques à certaines étiologies infectieuses dans la survenue du SGB(17).

L'implication directe du CMV dans la physiopathologie du SGB n'est pas démontrée et il n'y a pas de lien entre la gravité des atteintes et la réplication virale.

Une virémie positive serait tout de même associée à une prédominance de déficits neurologiques de type sensitif dans le cas de SGB secondaires à une primo-infection par le CMV.

Il pourrait donc y avoir un lien entre la réplication virale du CMV et la survenue de SGB(21).

En effet, la persistance d'une excrétion virale prolongée, entraînant donc une stimulation antigénique relativement continue, pourrait expliquer l'apparition de SGB(63).

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de relation connue entre la survenue d'un SGB et l'infection par certaines souches virales ou génotype particulier du CMV(63).

III.2.4 Étude de cas

La détection de l'ADN du CMV dans le LCR de patients atteints de SGB permettrait d'apporter des éléments de réponse afin de mieux comprendre la physiopathologie de ces SGB post-CMV.

En ce sens, une équipe autrichienne a rapporté la présence d'ADN viral intrathécal chez 13 patients ayant un SGB ainsi que des IgG anti-CMV sans IgM(70).

Une étude néerlandaise a recherché systématiquement l'ADN viral dans le LCR de 170 patients atteints de SGB et a retrouvé un seul échantillon positif chez un patient ayant également des IgM positives(71).

L'existence de mécanismes immunopathologiques impliqués dans la survenue de SGB post-CMV est l'hypothèse la plus probable, toutefois, un rôle potentiel direct du virus dans la physiopathologie de ce syndrome n'est pas complètement exclu.

Il faudrait analyser plus précisément le niveau de réplication virale durant toutes les phases de la maladie par l'intermédiaire d'un suivi des charges virales par biologie moléculaire(17).

Conclusion *C. jejuni* et CMV :

Dans la survenue du SGB, les étiologies les plus fréquentes sont le *C. jejuni*, suivi du CMV.

Ces deux agents pathogènes sont responsables de plus de 40 % des SGB.

C. jejuni est associé à environ 30 % des cas de SGB et 20 % des cas de SMF(72);(73).

Les SGB associés à ces deux agents pathogènes ont des manifestations cliniques et un pronostic à long terme différent, mais un risque évolutif identique de défaillance respiratoire(63).

Concernant *C. jejuni*, l'existence d'un mimétisme moléculaire entre les gangliosides présents au sein de structures nerveuses et le LOS de la paroi bactérienne permet d'expliquer la physiopathologie du syndrome.

Cependant, dans les formes liées aux CMV, même si l'hypothèse d'un mimétisme moléculaire est envisageable, la persistance prolongée du CMV pourrait entraîner le déclenchement de ce syndrome(63).

III.3 Syndrome de Guillain-Barré et *Mycoplasma pneumoniae*

III.3.1 Description de *Mycoplasma pneumoniae*

Mycoplasma pneumoniae est une bactérie atypique appartenant à la famille des mollicutes, sans paroi, d'aspect polymorphe et intracellulaire.

Elle est responsable d'infections des voies respiratoires hautes et basses de l'enfant de plus de 5 ans comme des pneumopathies communautaires, des trachéo-bronchites et des rhinopharyngites.

Elle peut également provoquer des exacerbations d'asthmes.

Le tableau clinique habituel est un syndrome pseudo-grippal d'installation progressive en quelques jours(74).

Ces infections surviennent selon un mode endémique, généralement peu contagieuses, elles sont la plupart du temps peu graves.

L'infection est souvent asymptomatique avant l'âge de 5 ans.

L'immunité à *M. pneumoniae* est de courte durée et les réinfections sont fréquentes(75).

Il s'agit du deuxième germe le plus fréquemment rencontré dans les infections pulmonaires et le premier germe intracellulaire des pneumopathies atypiques(74).

Toutefois, il existe de nombreuses formes extra-pulmonaires liées à cette infection et notamment des formes neurologiques. Des atteintes cardiaques graves, pouvant engager le pronostic vital, ont été recensées et notamment des péricardites et des myocardites.

On retrouve aussi, associées à l'infection par *M. pneumoniae*, des manifestations hématologiques comme l'anémie hémolytique à agglutinines froides.

Concernant les autres atteintes extra-pulmonaires à *M. pneumoniae*, des formes cutanées, rénales, digestives ou encore ostéoarticulaires ont été rapportées.

Ces manifestations viscérales, dont l'incidence est largement inférieure en comparaison aux localisations respiratoires, surviennent de façon isolée avant, pendant ou après les manifestations respiratoires(76).

L'administration d'une antibiothérapie semble recommandée dans le traitement des infections par *M. pneumoniae*. On utilise des macrolides pour le traitement des pneumopathies. Ils auraient également une action anti-inflammatoire en diminuant la synthèse de cytokines. Ils ont toutefois une mauvaise diffusion dans le LCR. On utilise en seconde intention les tétracyclines ou les quinolones(75).

III.3.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré

Mycoplasma pneumoniae peut être responsable d'atteintes neurologiques parmi lesquelles on retrouve fréquemment des encéphalites et des méningo-encéphalites. Des cas de méningites, des myélites ou encore des polyradiculonévrites comme le SGB ont également été décrits.

Les atteintes du système nerveux central et périphérique s'observeraient chez 7 % des patients hospitalisés mais seulement dans 0,1 % de l'ensemble des infections à *M. pneumoniae*.

Ces symptômes neurologiques apparaissent en règle générale 10 jours après le début des signes respiratoires(76).

On estime la fréquence de SGB secondaires à *Mycoplasma pneumoniae* aux alentours de 5 % en Europe. Une étude indienne met en évidence cette association dans 15 % des cas.

Le pronostic de ces SGB associés à *M. pneumoniae* est plutôt bon(76).

Dans la cohorte de patients suivis dans le service de réanimation à Garches, seuls 10 sur 506 présentaient des signes d'infection par cette bactérie soit 2 % environ(21).

M. pneumoniae est le deuxième germe responsable de SGB chez l'enfant(77).

L'imputabilité de *M. pneumoniae* dans les atteintes neurologiques est difficile à établir car la mise en culture est longue, peu sensible et rarement positive dans les analyses biologiques du LCR.

La mise en évidence de *M. pneumoniae* dans le LCR par la technique de PCR a une forte valeur diagnostique. Toutefois, sa présence dans les voies aériennes supérieures ne permet pas à elle seule d'affirmer son rôle dans l'infection en raison de la fréquence du portage du germe chez l'enfant, pouvant coloniser les muqueuses sans symptôme ou persister plusieurs mois dans le nasopharynx à la suite d'une infection.

De plus, la PCR est rarement positive en raison de l'absence de « neuro-invasion » de la bactérie. La sérologie sanguine est la technique la plus largement utilisée.

Actuellement, la démarche diagnostique consiste donc en l'association de la sérologie sanguine contrôlée à distance et de la PCR réalisée au niveau du pharynx et dans le LCR.

Il est également important de rechercher la présence de co-infections car l'infection par des virus respiratoires pourrait léser la muqueuse respiratoire favorisant ainsi une neuro-invasion de *M. pneumoniae*. De plus, *M. pneumoniae* pourrait induire une activation non spécifique de l'immunité et accroître le taux d'anticorps d'autres germes induisant de ce fait des sérologies faussement positives(75).

III.3.3 Mécanismes moléculaires

Des lésions infectieuses directes de *M. pneumoniae* ou des manifestations auto-immunes peuvent être impliquées dans la pathogénie des formes extra-pulmonaires.

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore bien documentés.

L'hypothèse d'une invasion directe du SNC a été évoquée par la mise en évidence du germe pathogène par culture à partir du LCR de patients atteints d'encéphalites et confirmée par la détection d'ADN mycoplasmaïque par PCR.

Concernant le processus auto-immun, l'hypothèse a été avancée en raison de l'association temporelle entre l'infection respiratoire prouvée par sérologie et le délai de survenue des atteintes neurologiques. La présence de nombreux auto-anticorps dirigés contre les constituants du tissu cérébral conforte l'hypothèse d'une auto-immunité. Ces auto-anticorps sont de type anti-centrioles, anti-gangliosides ou encore anti-galactocérébrosides. Des complexes immuns circulants ont également été retrouvés.

La présence d'anticorps anti-galactocérébrosides dans le sérum de patients atteints d'un SGB à la suite d'une infection par *M. pneumoniae* a conduit à l'hypothèse d'un phénomène de mimétisme moléculaire entre un glycolipide de la myéline et une structure similaire à un galactocérébroside de la bactérie(78).

Des études ont montré le succès des échanges plasmatiques dans le traitement des formes sévères d'atteintes du SNC ainsi que le bénéfice des IgIV dans ces formes neurologiques(76).

Des mécanismes physiopathologiques à l'origine de formes neurologiques de l'infection par *M. pneumoniae* sont exposés ci-dessous(79);(75):

- Une atteinte neurologique directe par invasion bactérienne entraînant une inflammation locale médiée par des cytokines. Ce mécanisme serait associé aux formes à début précoce. Le

transfert passif de *M. pneumoniae* dans le sang, sans apparition de pneumopathie, serait favorisé par une immaturité immunitaire des muqueuses respiratoires de l'enfant et sur des terrains immunodéprimés.

M. pneumoniae aurait également un effet immunodépresseur par altération de la fonction des lymphocytes T suggéré par la négativation des IDR à la tuberculine au cours des infections à *M. pneumoniae*. Ce phénomène favoriserait la neuro-invasion ainsi que les co-infections.

- Une atteinte indirecte liée aux formes à début tardif, due à des mécanismes auto-immuns induit par une parenté antigénique entre les glycolipides membranaires de *M. pneumoniae* et ceux des tissus humains. De nombreuses études ont montré un lien entre les manifestations neurologiques dues à *M. pneumoniae* et la présence d'auto-anticorps, notamment les anti-gangliosides ciblant le système nerveux.

- Un mécanisme vasculaire serait également impliqué dans les AVC et les nécroses striatales liées à une infection à *M. pneumoniae*(75).

III.3.4 Étude de cas

Une étude a montré le cas d'un enfant de 8 ans présentant un tableau clinique, biologique et radiologique typique d'une atteinte respiratoire par *M. pneumoniae*.

L'enfant a également présenté comme symptôme un flutter oculaire (mouvements oculaires involontaires), des troubles de la perception et une ataxie. Ces symptômes neurologiques sont apparus dans les 7 à 10 jours suivant le début des symptômes respiratoires.

Après élimination des autres causes possibles, un diagnostic d'élimination de rhombencéphalite post-infectieuse a été posé, il s'agit du syndrome de Bickerstaff.

L'agent infectieux *M. pneumoniae* a été détecté par sérologie.

La sérologie à *M. pneumoniae* permet la mise en évidence de l'infection aiguë avec des IgM apparaissant au bout d'une semaine et des IgG apparaissant au bout de deux semaines après le début de l'atteinte.

Ce tableau clinique serait lié à une réaction auto-immune due à des anticorps dirigés contre des éléments de *M. pneumoniae* et similaires à certains composants cérébraux. Il s'agit, comme énoncé précédemment, d'anticorps anti-gangliosides, anti-centrioles ou anti-galactocébroside.

L'anticorps anti-GQ1b est principalement recherché, toutefois il n'a pas été mis en évidence dans ce cas précis.

A la suite de l'hospitalisation, l'enfant est sorti du service avec des symptômes persistants qui ont disparu après 4 mois de traitement symptomatique(74).

Une autre étude rétrospective a été menée au CHU de Clermont-Ferrand et à l'hôpital Femme-Mère-Enfant de Lyon de Janvier 2005 à Décembre 2013. Elle incluait des patients pédiatriques ayant présenté des manifestations neurologiques centrales ou périphériques en lien avec une infection à *M. pneumoniae*.

Parmi les patients analysés lors de l'étude, 9 ont présenté des symptômes neurologiques dans un contexte d'infection à *M. pneumoniae*(75).

Les données de ces patients sont décrites dans le tableau 13 :

Tableau 13 : Données cliniques, paracliniques, traitements spécifiques et séquelles des neuf patients(75)

Données cliniques, paracliniques, traitements spécifiques et séquelles des neuf patients.														
P	Âge (an)	Sexe	Prodomes et leur durée	Diagnostic	Co-infection	GB (C/L)	CRP (mg/L)	Liquide céphalo-rachidien (LCR)	PCR M. pneumoniae gorge	PCR M. pneumoniae LCR	Sérologie sanguine	IRM cérébrale	M. pneumoniae	
														Radiographie thoracique
1	14	F	Toux, 7 j	Méningo-encéphalite	-	16,4	14,1	0,90	430 (93/-)	2,9	ND	ND	ND	-
2	14	M	Bronchite, 15 j	Syndrome de Guillain-Barré	-	9,7	1,1	3,6	7 (-/-)	3,6	+	ND	ND	ND
3	7	F	Fievre et toux, 7 j	Méningo-encéphalite + ophtalmoplogie du VI droit	-	25,0	39	0,44	56 (60/0)	2,9	ND	ND	ND	ND
4	14	M	Toux, fièvre et éruption,	Méningo-encéphalite	-	15,0	30	0,62	36 (98/2)	3,4	ND	ND	ND	ND
5	6	F	Rhinite, fièvre et céphalées puis CGTC,	Méningo-encéphalite Pharyngée Coxsackie A2	-	6,9	16	0,48	21 (-/-)	3,6	-	-	-	-
6	6	M	Toux et fièvre, 4 j	Myosite des jambes	-	NF	NF	NF	NF	NF	+	ND	NF	Pneumopathie atypique
7	4	M	ND	Ophtalmoplogie gauche (nerf VI)	-	8,1	< 2,9	0,18	2 (-/-)	3,9	ND	ND	ND	ND
8	6	F	Asthénie, céphalées,	Méningo-encéphalite + névrite optique bilatérale	-	17,0	23	0,73	45 (42/25)	2,5	ND	ND	ND	ND
9	10	M	Céphalées, 10 j	Méningo-encéphalite compliquée d'HTIC et infarctus cérébral	-	50	68	0,3	27 (-/-)	7,0	ND	ND	ND	ND

J : jour ; P : patients ; F : féminin ; M : masculin ; CGTC : crises tonico-cloniques généralisées ; HTIC : hypertension intracrânienne ; GB : globules blancs ; Ly : lymphocytes ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; CRP : protéine C réactive ; NF : non fait ; ND : non disponible ; M. pneumoniae : Mycoplasma pneumoniae ; Ig : immunoglobulines ; PCR : amplification génique ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; Ig : immunoglobulines.

Un SGB a été diagnostiqué chez un patient de 14 ans ne présentant aucun antécédent médical particulier.

Ce patient a initialement présenté des troubles de la marche dans un contexte de bronchite évoluant depuis 15 jours. L'examen clinique a révélé la présence d'un déficit moteur distal des quatre membres associé à une hypoesthésie distale, une abolition des réflexes ostéotendineux ainsi qu'une dysurie. Face à cet ensemble de symptômes, le diagnostic de SGB a été évoqué. De plus, l'analyse du LCR a révélé une dissociation albumino-cytologique.

Les PCR pour le CMV, EBV, HHV6, les entérovirus, *M. pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* étaient négatives tout comme la mise en culture bactérienne. La sérologie sanguine de *C. jejuni* était également négative.

Cependant, la PCR pour *M. pneumoniae* était positive dans le rhinopharynx.

L'ENMG a révélé une polynévrite aiguë démyélinisante (AIDP).

Le patient a reçu deux perfusions d'IgIV à la dose de 1g/kg/j sur 48h ainsi qu'une antibiothérapie orale par Clarithromycine à la dose de 15mg/kg/j à J3 sur 13 jours.

Sur le plan de l'évolution clinique, le patient a présenté une atteinte minime et transitoire de la fonction de déglutition ainsi que de l'ampliation thoracique. La dysurie a persisté 48h.

Devant la persistance de dysesthésies et de troubles de la marche, un traitement par Gabapentine a été introduit à J45 à dose progressive jusqu'à 900mg/j.

Un an plus tard, l'examen neurologique de ce patient révèle quelques paresthésies des orteils et l'ENMG s'est normalisé. Ce SGB est d'évolution classique pour une forme démyélinisante(75).

Conclusion *M. pneumoniae* :

M. pneumoniae peut être à l'origine d'atteintes neurologiques comme le SGB(80);(81).

On doit suspecter l'implication de cet agent pathogène devant de telles affections et notamment en cas de méningites ou de méningo-encéphalites même en l'absence de symptomatologie respiratoire. Les mécanismes physiopathologiques mis en cause dans la survenue de ces manifestations neurologiques ne sont pas, à l'heure actuelle, bien déterminés(75).

III.4 Syndrome de Guillain-Barré et virus d'Epstein-Barr

III.4.1 Description du virus d'Epstein-Barr

Le virus Epstein-Barr (EBV) est un virus de la famille des Herpesviridae, appartenant à la sous-famille des Gammaherpesvirinae. L'EBV est un virus lymphotrope infectant les lymphocytes B.

Il infecte la quasi-totalité de la population mondiale avec une séroprévalence chez les adultes supérieure à 95 % dans la plupart des régions du monde.

Les infections surviennent majoritairement chez le jeune enfant, par transmission salivaire et sont souvent asymptomatiques ou se manifestent par un syndrome infectieux non spécifique.

Les formes symptomatiques s'observent surtout lorsque la primo-infection est plus tardive (adolescent ou le jeune adulte) et il s'agit de la mononucléose infectieuse (MNI) qui est une maladie le plus souvent bénigne mais qui peut être parfois cliniquement sévère (tableau 14).

Après la primo-infection, le virus persiste à vie dans l'organisme et une excrétion salivaire asymptomatique est fréquemment observée chez les sujets infectés.

Le diagnostic de MNI ou d'infection par le virus de l'EBV repose sur le sérodiagnostic qui doit prendre en compte la cinétique de différents anticorps(82).

Tableau 14 : Complications de la mononucléose infectieuse(82)

Rupture de rate
Atteintes neurologiques <ul style="list-style-type: none">• Encéphalite• Myélite• Polyradiculonévrite (syndrome de Guillain-Barré)• Névrite optique• Paralyse faciale <i>a frigore</i>
Hépatite
Atteintes respiratoires <ul style="list-style-type: none">• Obstruction des voies aériennes supérieures• Pneumopathie
Atteintes cardiaques <ul style="list-style-type: none">• Myocardite• Péricardite
Atteintes hématologiques <ul style="list-style-type: none">• Syndrome d'activation macrophagique• Anémie hémolytique• Thrombopénie sévère• Neutropénie sévère
Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X
Primo-infection EBV chez les sujets immunodéprimés

III.4.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré

L'implication de l'EBV a été observée pour la première fois en 1981 sur une série de 200 patients chez lesquels des IgM anti-VCA avaient été détectés dans 8 % des cas(83).

Toutefois, le manque d'étude et les faibles effectifs de patients inclus ne permettent pas d'établir des conclusions sur les caractéristiques cliniques d'un SGB associé à l'EBV(21).

Une équipe a étudié le profil sérologique de 263 cas de polyradiculonévrites aiguës en région parisienne entre 1996 et 2001 et a évalué l'implication de l'EBV dans la survenue de cette affection dans 1,15 % des cas(84). D'autres études anglo-saxonnes ont trouvé des résultats globalement identiques(69).

Il existe cependant peu de données de forte puissance concernant l'implication de l'EBV en raison du caractère ubiquitaire de l'infection et de critères virologiques nécessaires très stricts pour affirmer la primo-infection (positivité des IgM anti-VCA, absence d'anticorps anti-EBNA).

La mise en évidence de l'implication de la primo-infection par l'EBV se fait par la détection d'anticorps anti-VCA(21).

Il semblerait que l'EBV soit responsable de 1 à 8 % des polyradiculonévrites aiguës selon les résultats de certaines autres études(85).

III.4.3 Mécanismes moléculaires

Concernant les mécanismes physiopathologiques des SGB associés aux infections à EBV, ils sont à ce jour inconnus. Cependant, au regard des similitudes entre l'EBV et le CMV, qui appartiennent au groupe des Herpesvirus, on peut penser que les mécanismes inducteurs sont similaires entre ces deux agents pathogènes(85).

III.4.4 Étude de cas

Une patiente de 12 ans, sans antécédent médical particulier, a développé à la suite d'une primo-infection à EBV un tableau clinique de SGB puis, une glomérulonéphrite extra-membraneuse. Une asthénie et une altération de l'état général sans fièvre ont été les premiers symptômes observés chez cette patiente. Quatre mois plus tard, la patiente souffrait de myalgies, de difficultés motrices ainsi que d'une paralysie faciale périphérique gauche secondairement bilatérale avec des adénopathies diffuses.

La sérologie EBV était en faveur d'une primo-infection (Ig monoclonales de type IgM anti-VCA positives) et l'ENMG a révélé des signes de dénervation avec une absence de réponse aux stimulations des nerfs faciaux droits et gauches.

Un mois après le début de ces symptômes, il y avait une persistance de cette diplégie faciale avec une marche difficile, un déficit moteur et une abolition des réflexes ostéotendineux au niveau des membres inférieurs. Une ataxie était également présente.

L'analyse du LCR mettait en évidence une dissociation albumino-cytologique avec hyperprotéinorachie et une cellularité normale. L'ENMG était compatible avec une polyradiculonévrite démyélinisante (AIDP). Le bilan infectieux montrait une PCR positive pour EBV et CMV dans la moelle osseuse. La PCR EBV était négative dans le LCR. Le bilan auto-immun à la recherche d'auto-anticorps était négatif.

En raison de ces symptômes d'AIDP associés à une hypertension intracrânienne (HTIC) et une diplégie faciale, la patiente a reçu une cure d'IgIV mais l'amélioration clinique était faible.

A 6 mois et à la suite de traitements, la symptomatologie était lentement régressive avec toutefois une récupération totale sur le plan moteur, et normalisation du fond d'œil ainsi que de l'ENMG.

Pour résumer, cette patiente a présenté au décours d'une primo-infection atypique à EBV, une forme démyélinisante du SGB (AIDP) avec diplégie faciale et HTIC associée à une glomérulonéphrite extra-membraneuse.

L'atteinte neurologique qu'a présentée cette patiente semble concomitante à une primo-infection aiguë à EBV même si la présence du CMV, retrouvé par la PCR, peut compliquer le diagnostic étiologique.

Il est possible qu'une dysrégulation dans la réplication virale de l'EBV ait provoqué une synthèse accrue d'anticorps anti-EBNA ainsi qu'une synthèse d'auto-anticorps impliquant des processus auto-immuns. L'infection virale semble donc avoir joué un rôle déclenchant dans le dérèglement de l'auto-immunité chez cette patiente.

L'atteinte glomérulaire peut être associée à une atteinte neurologique et a été mise en évidence au cours de certaines infections à EBV(85).

Une étude a comparé des données épidémiologiques, cliniques et biologiques des primo-infections à EBV et CMV survenant chez 52 patients immunocompétents hospitalisés au CHU de Reims entre 2000 et 2005.

Les critères d'inclusion des patients participant à l'étude sont la présence d'IgM anti-VCA, d'IgM anti-CMV ainsi que la négativité des autres sérologies(86).

Le recueil des données a été fait rétrospectivement sur l'étude des dossiers des patients inclus et le résumé des signes cliniques des primo-infections à EBV et CMV est présenté dans le tableau 15 :

Tableau 15 : Comparaison des signes cliniques des primo-infections à EBV et CMV(86)

	EBV (n = 32) (%)	CMV (n = 20) (%)	p
<i>Signes généraux</i>			
Fièvre	96	90	0,3 ^b
AEG	90,6	85	0,5 ^b
<i>Signes fonctionnels</i>			
Myalgies	25	65	< 0,01 ^a
Arthralgies	9,4	50	< 0,01 ^a
Toux	9,4	35	< 0,03 ^a
Sueurs	50	55	0,7 ^b
Céphalées	21,9	30	0,6 ^a
Manifestations digestives	21,9	10	0,2 ^a
<i>Signes physiques</i>			
Adénopathies	87,5	35	< 0,001 ^b
Angine	68,5	25	< 0,001 ^a
Organomégalie	37,5	20	0,6 ^a

AEG : altération de l'état général ; PI : primo-infection ; EBV : Epstein-Barr virus ; CMV : cytomegalovirus.

^a Test exact de Fisher.

^b Test du Khi².

32 patients ont été inclus pour une primo-infection à EBV et 20 patients pour une primo-infection à CMV.

Les signes fonctionnels comme les arthromyalgies et la toux sont plus fréquemment rencontrés dans la primo-infection à CMV.

Un cas de SGB ainsi qu'une méningo-encéphalite ont été observés suite à une primo-infection à EBV.

À la suite d'une primo-infection à CMV, un cas de méningo-encéphalite a également été observé.

Le cas de SGB, survenant à la suite d'une primo-infection à EBV, a reçu un traitement par IgIV et la récupération neurologique a été complète, sans complication.

Au cours de cette étude, les signes généraux de ces deux primo-infections étaient sans différence significative en revanche, les signes fonctionnels à type de toux, myalgies, arthralgies étaient plus fréquemment observés au cours de primo-infection à CMV. Le tableau biologique entre ces deux primo-infections est relativement similaire. Toutefois le profil évolutif serait plus sévère chez les primo-infections à EBV(86).

III.5 Syndrome de Guillain-Barré et virus varicelle-zona

III.5.1 Description du virus varicelle-zona

La varicelle et le zona sont deux affections dues au virus varicelle zona (VZV). C'est un virus à ADN qui appartient à la famille des herpesviridae.

La contamination est strictement interhumaine par contact à partir de vésicules cutanées ou par inhalation de gouttelettes de Pflügge.

La varicelle correspond à la primo-infection et le zona consiste en une récurrence.

L'infection VZV confère une immunité durable et définitive et l'immunité cellulaire joue un rôle de contrôle de l'infection. Les infections à VZV sont le plus souvent bénignes mais des complications sont possibles notamment chez les sujets immunodéprimés et aussi chez les sujets immunocompétents.

La séroprévalence du VZV est très élevée dans la population générale, cette infection touche les enfants dès l'âge de 5 ans et la séroprévalence chez l'adulte est d'environ 98 %.

Le zona touche entre 10 et 20 % de la population et l'incidence augmente avec l'âge. Les facteurs de risques liés à la survenue de la maladie sont l'immunodépression, l'infection par le VIH et les traitements immunosuppresseurs.

Après la primo-infection, il y a une migration axonale sensitive des virions vers le ganglion sensitif dans lequel s'installe une infection latente. Les ganglions touchés sont les ganglions trigéminals, spinothoraciques et géniculés. Dans les corps neuronaux, le VZV se trouve sous forme épisomale.

Après quelques années, la réactivation de l'infection dans un de ces ganglions va entraîner dans le métamère correspondant un syndrome algique associé à une éruption radiculaire unilatérale caractéristique du zona. Au cours de cette réactivation virale, il se produit une réplication virale ganglionnaire ainsi qu'une réponse inflammatoire et nécrosante au niveau des neurones entraînant en fonction de l'importance des lésions, des atteintes neurologiques.

Les complications neurologiques de la varicelle sont rares chez l'enfant, on peut observer une atteinte cérébelleuse avec un tableau d'ataxie aiguë pouvant s'accompagner d'autres signes neurologiques. L'évolution est en règle générale favorable, régressive et sans séquelle(87).

Le zona peut donc entraîner des manifestations neurologiques périphériques ou centrales, de gravité variable. Ces atteintes neurologiques compliquent 5 à 15 % des zonas et sont exposées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Complications neurologiques liées à une infection par le VZV(88)

Varicelle	Zona	Sans lésion cutanée
- cérébellite aiguë	- douleur zostérienne	- artérite granulomateuse
- artérite (encéphalopathie)	- artérite (encéphalopathie)	- encéphalopathie
- méningite aseptique	- méningite aseptique	- polynévrite aiguë
- myélite	- myélite	- myélite
- syndrome de Reye	- névrite optique	- méningoradiculite
- névrite optique	- névrite rétrobulbaire	
- syndrome de Guillain-Barré	- paralysie de nerf(s) cranien(s)	
- vascularite	- déficit moteur focal	
	- vessie neurologique	
	- syndrome de Guillain-Barré	

Le traitement du zona consiste en l'utilisation d'antiviraux (aciclovir, valaciclovir, famciclovir), de corticoïdes et de mesures symptomatiques (nettoyage et antiseptie des lésions cutanées, antalgiques etc.).

III.5.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré

Quelques cas de SGB faisant suite à une varicelle ou un zona ont été décrits dans la littérature(21). Ces neuropathies périphériques apparaissent en règle générale à la suite d'un zona chez l'adulte et moins fréquemment après une varicelle chez l'enfant(89).

Au niveau du SNP, l'atteinte des nerfs cervicaux peut s'associer à un déficit moteur du membre supérieur, on parle de paralysie zostérienne, mais aussi à une paralysie diaphragmatique. Une étude réalisée au Japon portant sur 1400 cas de zonas a retrouvé la présence d'une paralysie zostérienne dans 1 % des cas associée à une perte axonale dans 90 % des cas.

Les nerfs thoraciques et lombo-sacrés peuvent également être touchés tout comme les nerfs crâniens. Lors d'une atteinte des nerfs crâniens, on peut observer un zona ophtalmique, maxillaire ou encore mandibulaire. L'atteinte du nerf facial associe une paralysie faciale périphérique et une éruption cutanée au niveau de la conque de l'oreille homolatérale.

Le zona représente la seconde cause de paralysie faciale périphérique. Des cas d'atteinte simultanée de plusieurs nerfs crâniens ont été décrits.

Les polyneuropathies sont relativement rares lors d'une infection par le virus VZV.

Elles peuvent être chroniques, récurrentes ou aiguës avec un tableau de syndrome de polyradiculonévrite aiguë atypique.

Des manifestations à type de rétention urinaire prolongée, une hypoacousie bilatérale ou encore une uvéite postérieure ont été observées. Ces manifestations sont uniquement associées à la présence d'anticorps anti-VZV dans le LCR(88).

III.5.3 Mécanismes moléculaires

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de SGB après une infection par le VZV sont encore inconnus à l'heure actuelle même si chez l'enfant, l'existence de mécanismes immunologiques serait suspectée lors de neuropathies comme celles observées dans le SGB(89).

En effet, une fille de 8 ans a été hospitalisée à la suite d'une varicelle pour un tableau clinique de SGB. Ce SGB a été confirmé par l'analyse du LCR et par l'ENMG.

La présence d'auto-anticorps IgM anti-GM1 et anti-GD1b a été retrouvée après l'analyse du sérum de la patiente suggérant l'implication de ces auto-anticorps dans la survenue de ce cas de SGB à la suite d'une infection par le VZV(90).

De plus, la glycoprotéine de myéline P0 pourrait être impliquée dans la pathogenèse du SGB en raison d'une homologie dans les séquences d'acides aminés entre P0 et une glycoprotéine du VZV(91).

Toutefois, aucun anticorps contre la protéine myéline P0 n'a été détecté dans ce cas.

L'implication d'auto-anticorps anti-myéline dans la survenue du SGB après une infection par le VZV est à l'étude(90).

III.5.4 Étude de cas

L'étude d'un cas de paralysie faciale survenue chez un adulte après une varicelle démontre l'infection du SNC par le VZV.

Une patiente de 54 ans présenta un syndrome grippal avec éruption prurigineuse de vésicules touchant les membres et le tronc ce qui conduisit au diagnostic de varicelle.

Après une semaine de traitement, cette patiente souffrait d'une paralysie de la partie droite du visage associée à une hypoagueusie et à une hypoacousie. Le sérodiagnostic ainsi que la PCR pour le VZV étaient positifs. Après un traitement par aciclovir IV, la récupération fut totale au bout de 2 mois.

Concernant la physiopathologie, la propagation du virus par voie axonale à partir des lésions cutanées est une hypothèse. Un processus de démyélinisation est également mis en cause.

La rapidité de cette récupération est en faveur d'une atteinte démyélinisante(89).

Une ancienne étude rapporte le cas d'un zona associé à un SGB chez une femme de 72 ans.

Cette patiente a présenté à la suite d'un zona de L5 gauche, une paraplégie flasque d'installation progressive, une dissociation albumino-cytologique, des douleurs, des troubles mineurs de la sensibilité profonde. Le diagnostic de SGB a donc été posé. Cette forme était une forme sévère avec troubles sphinctériens, hypotension orthostatique, signes bulbaires de dysphagie et une atteinte cérébrale objectivée par des troubles confusionnels.

Après 5 mois d'évolution, la patiente ne présentait plus qu'une paralysie limitée au territoire correspondant à l'atteinte zostérienne initiale.

De nombreuses autres études ont recensé des complications motrices notamment du tronc et des membres faisant suite à un zona.

Les auteurs ont observé que ces troubles étaient plus fréquents chez les personnes âgées.

Le délai entre l'apparition de l'éruption et la paralysie périphérique varie entre 2 et 30 jours et l'installation de cette paralysie s'effectue progressivement.

En règle générale, les troubles moteurs se superposent aux lésions cutanées.

L'hypothèse physiopathologique la plus vraisemblable dans ce cas serait que le virus du zona provoque dans le territoire gauche L5 une éruption cutanée ainsi qu'une paralysie.

De plus, il entraînerait dans d'autres régions du système nerveux un œdème transitoire à l'origine d'une dissociation albumino-cytologique et des paralysies fugaces et étendues. Le zona pourrait donc entraîner des réactions à distance dans le tissu nerveux(92).

Conclusion VZV :

Le VZV est fréquemment rencontré dans la population générale et est à l'origine d'une varicelle lors de primo-infection ou d'un zona lors de réactivation virale.

Le zona, pathologie banale, peut se compliquer de manifestations cutanéomuqueuses, oculaires, systémiques et neurologiques comme le SGB.

Ces complications neurologiques sont diverses, de localisations périphériques ou centrales et de gravité variable.

Dans la plupart des cas, un diagnostic et un traitement précoces permettent une bonne guérison chez le sujet immunocompétent(88).

III.6 Syndrome de Guillain-Barré et virus de l'immunodéficience humaine

III.6.1 Description du virus de l'immunodéficience humaine

Les deux types du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) appartiennent à la famille des rétrovirus dont le génome comprend un ARN simple brin(93).

36,9 millions de personnes étaient infectées par le VIH en 2017 dont 1,8 millions de personnes nouvellement infectées. En 2017, 940 000 personnes sont décédées de maladies en lien avec le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) dans le monde(94).

L'infection par le VIH reste 30 ans après son apparition et malgré des progrès diagnostiques et thérapeutiques majeurs, une affection grave, potentiellement mortelle à cause de l'immunodépression engendrée.

On retrouve des complications liées à l'immunodépression mais également des complications neurologiques dues au neurotropisme du VIH.

En effet, de nombreuses pathologies du SNP et du SNC peuvent compliquer une infection par le VIH. Certaines de ces complications peuvent survenir à la phase aiguë de la primo-infection mais dans la majorité des cas, elles surviennent lors de la phase chronique de l'infection.

On observe également des atteintes lors de l'initiation d'un traitement antirétroviral lié au phénomène de restauration immunitaire(95).

Une analyse de la Multicenter AIDS Cohort Study (cohorte MACS) a suivi des patients infectés par le VIH de 1996 à 2011 et a montré que ces patients infectés étaient 10 fois plus à risque de développer une affection du système nerveux que les sujets séronégatifs.

Il s'agit par exemple de démences, d'épilepsies ou d'atteintes des nerfs périphériques ou des muscles(96) (95).

Des cas de SGB ont été observés lors de séroconversion au VIH(8).

III.6.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré

Les neuropathies observées chez les patients atteints par le VIH sont très polymorphes.

Il s'agit de neuropathies focales ou multifocales, radiculaires, tronculaires, plexiques et aussi d'atteintes des membres inférieurs et même des quatre extrémités (figure 15).

Ces atteintes, souvent asymétriques, peuvent évoquer une polyradiculopathie inflammatoire ou un SGB. On peut également décrire des paralysies isolées ou multiples, plus ou moins aiguës des nerfs crâniens ainsi que des paralysies faciales, des dysautonomies etc.

Cette variété d'atteinte est liée aux nombreux facteurs intervenant dans ces neuropathies comme les lésions inflammatoires endoneurales en lien directement ou indirectement avec l'infection par le VIH. Ces lésions périphériques sont souvent associées à des lésions du SNC et des atteintes musculaires variées(97).

Les neuropathies multifocales rapidement progressives sont une des manifestations les plus courantes. Le SGB, dans sa forme classique, est exceptionnel dans l'infection par le VIH.

En effet, la présence d'une réaction cellulaire dans le LCR au cours de neuropathies pouvant faire évoquer un SGB lors d'infection par le VIH doit plutôt faire penser à une méningoradiculonévrite.

Des cas de méningoradiculonévrites aiguës ressemblant au SGB ont été décrites lors de séroconversion VIH avec un tableau de virose aiguë associant fièvre, diarrhée, exanthème, polyadénopathie et syndrome mononucléosique.

Une paralysie faciale peut également révéler une infection par le VIH, souvent accompagnée par des anomalies du LCR.

De plus, une dysautonomie peut survenir lors de l'infection par le VIH dans un contexte de neuropathie inflammatoire(97).

Certaines études semblent indiquer que le SGB surviendrait préférentiellement dans les stades précoces de l'infection par le VIH(98)mais d'autres résultats d'études plaident en faveur du fait que le SGB peut survenir à tout les stades de l'infection(99) (100).

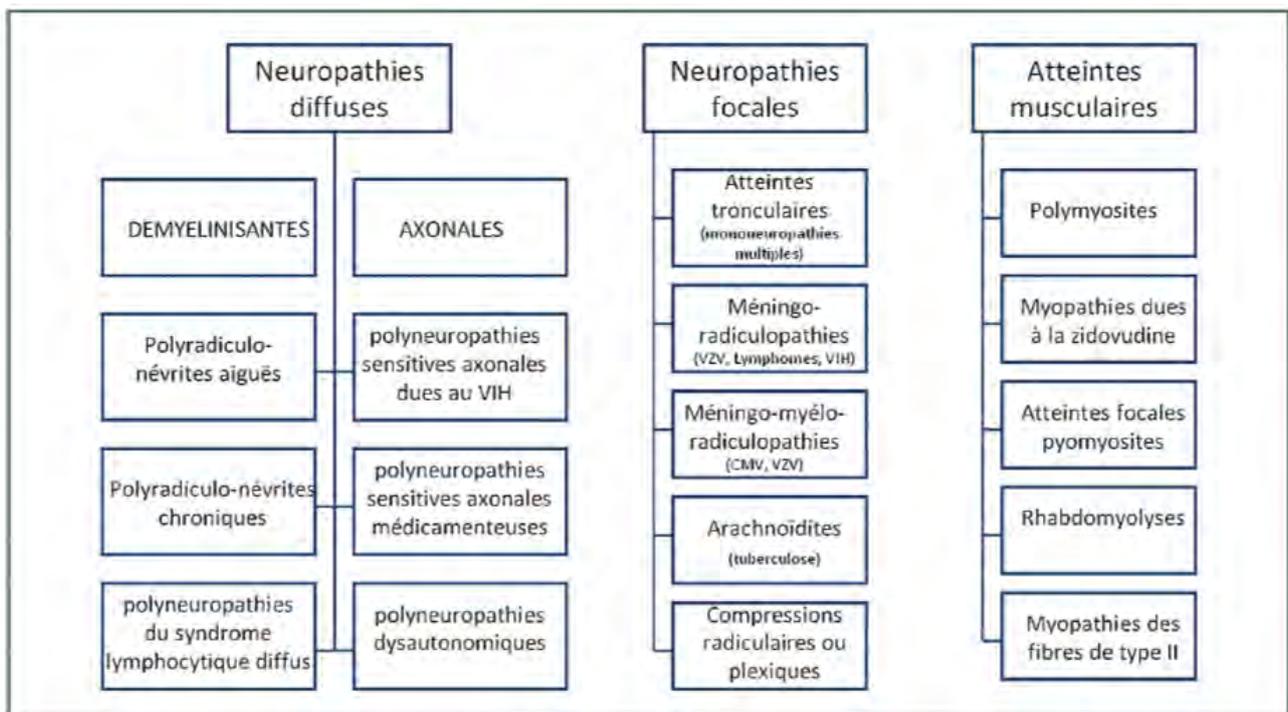
Des études électrophysiologiques révèlent l'hétérogénéité des lésions nerveuses observées au cours de l'infection par le VIH. On peut observer des pertes axonales, des atteintes distales symétriques ainsi que des formes démyélinisantes(97).

Des modifications du LCR sont fréquemment observées au cours de l'infection par le VIH, chez les patients présentant des neuropathies mais également chez les patients asymptomatiques.

La réaction cellulaire étant plus intense chez les patients souffrant de neuropathies symptomatiques(97).

Sur le plan biochimique, lors de ces polyradiculonévrites aiguës ou chroniques, l'étude du LCR montre une pléiocytose associée à une hyperprotéinorachie(95).

Figure 15 : Complications neurologiques périphériques liées à une infection par le VIH(95)



III.6.3 Mécanismes moléculaires

Les atteintes du SNP peuvent se manifester avec une fréquence variable lors des différents stades de l'infection par le VIH et peuvent être dues au virus directement, à la réaction immunitaire engendrée par l'infection ou à l'immunodépression ainsi qu'aux infections opportunistes comme par exemple l'infection par le CMV responsable de lésions nerveuses périphériques.

En effet, la neuropathie à CMV fait partie des complications nerveuses périphériques de l'infection par le VIH observées chez l'immunodéprimé en particulier au stade SIDA.

L'immunodépression induite par le VIH peut entraîner la réactivation du virus latent et la présence de ce virus dans le système nerveux peut se compliquer d'une neuropathie périphérique.

Le CMV comme énoncé précédemment, peut entraîner la survenue de SGB, cependant, la neuropathie au CMV du SIDA, dans laquelle les lésions du SNP s'associent à des lésions du SNC, s'avère être différente d'un SGB classique(97).

Les lésions nerveuses périphériques des patients atteints de neuropathies liées au VIH associent inflammation, vascularite, altérations des fibres nerveuses avec démyélinisation segmentaire et dégénérescence axonale (figure 16 et 17).

En effet, des infiltrats inflammatoires ont été observés dans des coupes de biopsies nerveuses ainsi que dans des pièces d'autopsie mettant en évidence une augmentation du nombre de cellules au sein des troncs nerveux comme l'épinèvre, le périnèvre ou encore l'endonèvre.

Une étude a montré une augmentation du nombre de leucocytes et notamment de monocytes dans les nerfs alors que les plasmocytes et les cellules B1 étaient absentes.

La fréquence de ces infiltrats inflammatoires ne semblent pas varier en fonction du stade de l'infection par le VIH. On note une prédominance de cellule CD8+ dans les nerfs.

On remarque que le HLA-DR est fortement exprimé au sein de l'endonèvre lors des neuropathies liées au VIH. Il s'agit du principal antigène d'histocompatibilité et ce phénomène est fréquemment rencontré lors des polyradiculonévrites.

Concernant les vascularites des neuropathies associées à l'infection par le VIH, on retrouve habituellement un infiltrat périvasculaire de cellules mononucléées dans les nerfs des patients souffrant de ces neuropathies. Ils sont de taille variable, localisés au niveau de l'épinèvre, du périnèvre et de l'endonèvre mais peuvent également se retrouver dans d'autres organes en particulier dans les vaisseaux intramusculaires. Cette vascularite peut dans certains cas devenir nécrosante et peut s'accompagner d'un infiltrat inflammatoire endoneural (figure 16)(97).

Figure 16 : Vascularites nécrosantes associées au VIH accompagnées d'infiltrat inflammatoire endoneural(97)



Coupe de 1 µm d'épaisseur, colorée par la thionine, d'un fragment de biopsie de nerf musculocutané provenant d'un patient ayant une polyneuropathie asymétrique progressive survenant dans le cadre d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine post-transfusionnelle. Importante infiltration endoneurale de cellules mononucléées (m) témoignant d'un processus inflammatoire évolutif (échelle : 10 µm).

A propos des lésions des fibres nerveuses observées au cours de neuropathies associées au VIH, de nombreuses études ont montré l'association de démyélinisation segmentaire des fibres à des lésions de dégénérescence wallérienne (figure 17).

Figure 17 : Mélanges de fibres démyélinisées et de fibres en dégénérescence wallérienne(97)



Groupe de fibres isolées provenant d'un patient infecté par le virus de l'immuno-déficience humaine en début d'évolution (1 050 cellules CD4/mL), montrant un mélange de fibres démyélinisées (d) et de fibres en dégénérescence wallérienne (W) (échelle : 50 μ m).

Des neuropathies très sévères ont été observées chez des patients en stade tardif de l'infection par le VIH chez lesquels la biopsie nerveuse a révélé une dégénérescence wallérienne de 80 à 95 % des fibres isolées.

Une observation de SGB survenu à la suite d'une infection par le VIH chez un patient quadriplégique, ventilé et ayant un taux de CD4 supérieur à 400/ml a révélé un taux de 6 % de fibres nerveuses en cours de démyélinisation segmentaire. Cette démyélinisation était limitée à quelques rares espaces inter-nodaux malgré la gravité de la clinique. Chez ce patient, aucune dégénérescence wallérienne ne fut mise en évidence.

De plus, la microscopie électronique a mis en évidence la présence de macrophages au niveau de la gaine de myéline. Ce phénomène est classiquement observé au cours du SGB(97).

Une synthèse intrathécale d'anticorps anti-sulfatide, un composant de la myéline, a été observé chez des patients infectés par le VIH. Ces anticorps anti-sulfatide peuvent induire des atteintes démyélinisantes du SNP(101) (98).

III.6.4 Étude de cas

Une étude prospective effectuée sur 5 ans, du 1^{er} Janvier 1996 au 31 Décembre 2000, a porté sur 32 cas de SGB diagnostiqués selon les critères d'Asbury et Cornblath, dans le service de médecine interne de l'hôpital de Bobo-Dioulasso au Burkina Faso.

L'objectif était de décrire les aspects cliniques, biologiques et évolutifs du SGB en fonction du statut VIH des patients hospitalisés dans ce service.

Dans ce service, la prévalence de l'infection par le VIH est estimée à 20,1 % et dans cette série de patients atteints de SGB, la sérologie VIH s'est avérée être positive chez 27 patients parmi les 32 de l'étude. Il y a eu 25 cas de sérologie positive au VIH-1 et 2 cas de co-infection au VIH-1 et au VIH-2. On note une prédominance masculine représentant 87,5 % des cas.

Parmi les antécédents des patients, un syndrome infectieux a été retrouvé chez 84,4 % des cas. Il s'agissait notamment d'infection des voies respiratoires supérieures survenant dans les 10 jours précédant l'installation du déficit moteur du SGB.

De plus, des épidémies de candidoses buccales ainsi que de zona ont été signalées chez 24 patients. Aucun patient n'était fébrile au moment de l'hospitalisation.

Le tableau clinique des patients était celui d'une neuropathie sensitivomotrice aiguë avec présence d'une paraparésie flasque ascendante associée de façon transitoire à des troubles sphinctériens qui étaient exclusivement observés chez les patients séropositifs et ayant des antécédents de zona ou de candidoses.

81,2 % des patients avaient des douleurs et des paresthésies à type de fourmillement principalement au niveau des membres inférieurs.

Chez 3 patients de la série, une atteinte des nerfs crâniens a été retrouvée et 6 patients, tous séropositifs, ont eu une atteinte des muscles respiratoires ne nécessitant toutefois pas de transfert en soins intensifs. Par ailleurs, aucune manifestation centrale n'a été retrouvée.

On observe à l'analyse du LCR une dissociation albumino-cytologique présente chez 75 % des patients avec une albuminorachie allant de 0,6 à 2,1 g/l et un taux de cellule variant entre 1 et 10/mm³.

Au cours de cette étude, les sérologies CMV et *C. jejuni* n'ont pas pu être réalisées...

La reprise de la marche a eu lieu au bout de 30,6 jours chez les patients n'étant pas infectés par le VIH mais seulement après 51,1 jours en moyenne chez les patients positifs au VIH (tableau 17).

Aucune complication de phlébite n'a été retrouvée ni aucune embolie pulmonaire. De plus, aucun décès n'a été rapporté durant l'hospitalisation.

Tableau 17 : Caractéristiques des cas de SGB en fonction du statut VIH, résultats de l'étude(98)

	Patients VIH positifs (n = 27)		Patients VIH négatifs (n = 5)	
	21 hommes	6 femmes	2 hommes	3 femmes
Sexe	21	6	2	3
Âge moyen (années)	30,8		44,4	
Atteinte respiratoire	4		2	
Troubles dysautonomiques	9		0	
Troubles sphinctériens	18		6	
Délai moyen de récupération motrice (jours)	51,1		30,6	
Nombre moyen de cellules/mm ³ de LCR	20		8	
Concentration moyenne en albumine du LCR (g/l)	1,8		0,8	

D'autres études ont rapporté des taux de SGB associé à l'infection par le VIH à hauteur de 30,5 % des cas en Tanzanie(99) et 55 % des cas au Zimbabwe(100).

Les conclusions de l'étude sont en faveur d'un SGB plus fréquent et plus sévère chez les patients ayant le VIH.

La survenue d'un SGB pourrait par conséquent entraîner la réalisation d'un test de dépistage pour le VIH(98).

Conclusion VIH :

L'évolution des neuropathies liées au VIH est variable. Généralement, les neuropathies survenant en phase de séroconversion ou chez des patients séropositifs asymptomatiques sont d'évolution favorable.

Les rares cas de SGB induits par le VIH ont montré une évolution favorable après traitement par échanges plasmatiques ou de façon spontanée.

En revanche, les polyneuropathies survenant à un stade tardif de l'infection sont, quant à elles, de plus mauvais pronostic tout comme celles dues au CMV.

Les facteurs de mauvais pronostic seraient un taux sanguin de cellules CD4 très bas et un fort pourcentage de fibres en dégénérescence wallérienne dans les nerfs(97).

III.7 Syndrome de Guillain-Barré et Arboviroses

Les arboviroses sont des maladies virales transmises par piqûres d'arthropodes hématophages qui sont principalement des moustiques.

Il existe plus de 150 arboviroses qui se différencient par leur symptomatologie ainsi que par leur épidémiologie. Elles sont une cause majeure de morbidité et parfois même de mortalité.

Leur expansion est constante et liée à des modifications climatiques ainsi qu'à la mondialisation.

Ces arboviroses sont essentiellement tropicales et sont à l'origine d'épidémies comme ce fut le cas récemment avec le Chikungunya (CHIKV) et le virus Zika (ZIKV).

Ce sont des maladies à déclaration obligatoire que les cas soient importés ou autochtones.

Il n'existe à ce jour aucun traitement antiviral ni de vaccin efficace contre ces virus.

Les signes cliniques d'une arbovirose sont peu spécifiques et associent dans la plupart des cas une fièvre, des céphalées, des arthralgies ainsi qu'une éruption cutanée.

Certains signes sont préférentiellement évocateurs d'une arbovirose en particulier, comme par exemple une fièvre modérée et une conjonctivite pour l'infection à ZIKV, une leucopénie et une thrombopénie pour le virus de la Dengue (DENV) et des arthralgies pour le CHIKV (tableau 18).

Une arbovirose doit être évoquée chez un malade fébrile et de retour d'une région d'endémie si la symptomatologie débute au plus tard une dizaine de jours suivant le retour(102).

Tableau 18 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des principales arboviroses(102)

	Dengue	Chikungunya	Zika	West Nile	Fièvre jaune
Vecteurs	<i>Aedes</i> ^a	<i>Aedes</i> ^b	<i>Aedes</i> ^a	<i>Culex</i>	<i>Haemagogus Aedes</i> ^a
Répartition géographique	Afrique, Asie, Amérique du Sud et Centrale, Sud de l'Amérique du Nord, Sud de l'Europe	Afrique, Asie, Amérique du Sud et Centrale, Sud de l'Amérique du Nord, Sud de l'Europe	Afrique, Asie, Iles du Pacifique, Amérique du Sud et Centrale	Afrique, Moyen Orient, Amérique du Sud et Centrale, Sud de l'Amérique du Nord, Sud de l'Europe	Afrique et Amérique inter-tropicale
Asymptomatique	70 %	5–20 %	50 %	80 %	80 %
Incubation (jours)	1–10	3–6	3–10	3–10	3–6
Fièvre	++	+++	+	+++	+++
Céphalées	++	++	+	++	+++
Arthralgies	++	+++	++	+	+
Eruption cutanée	+++	++	+++	++	+
Conjonctivite	+	+	+++	+	+
Leucopénie	+++	++	+	+	+
Thrombopénie	+++	+	+	+	+
Complications	Hémorragie Choc	Méningo-encéphalite Guillain-Barré Forme chronique	Guillain-Barré Embryo-foetopathie (Microcéphalie)	Méningo-encéphalite	Hépatonéphrite Hémorragie Choc

+ : peu fréquent ; ++ : fréquent ; +++ : très fréquent.
^a principalement *Aedes aegypti*.
^b *Aedes aegypti* et *albopictus*.

Concernant le vecteur, le moustique s'infecte en prenant son repas sanguin sur un homme ou un animal qui est en phase virémique. Le virus se multiplie dans les glandes salivaires de l'arthropode et est inoculé à l'homme ou l'animal lors d'un nouveau repas sanguin.

Le vecteur principal est *Aedes aegypti*, d'origine africaine, il vit en milieu urbain et pique la journée. Il peut en effet piquer plusieurs personnes dans la même journée provoquant une propagation rapide de la maladie. Il transmet principalement le virus de la Dengue ainsi que le virus Zika.

Aedes albopictus ou moustique tigre est lui d'origine asiatique. Il s'est largement répandu en Amérique du Nord et en Europe. Depuis 2016, ce dernier a progressivement étendu son aire d'implantation. On le retrouve en 2017 en France dans 33 départements du sud et c'est le vecteur du Chikungunya.

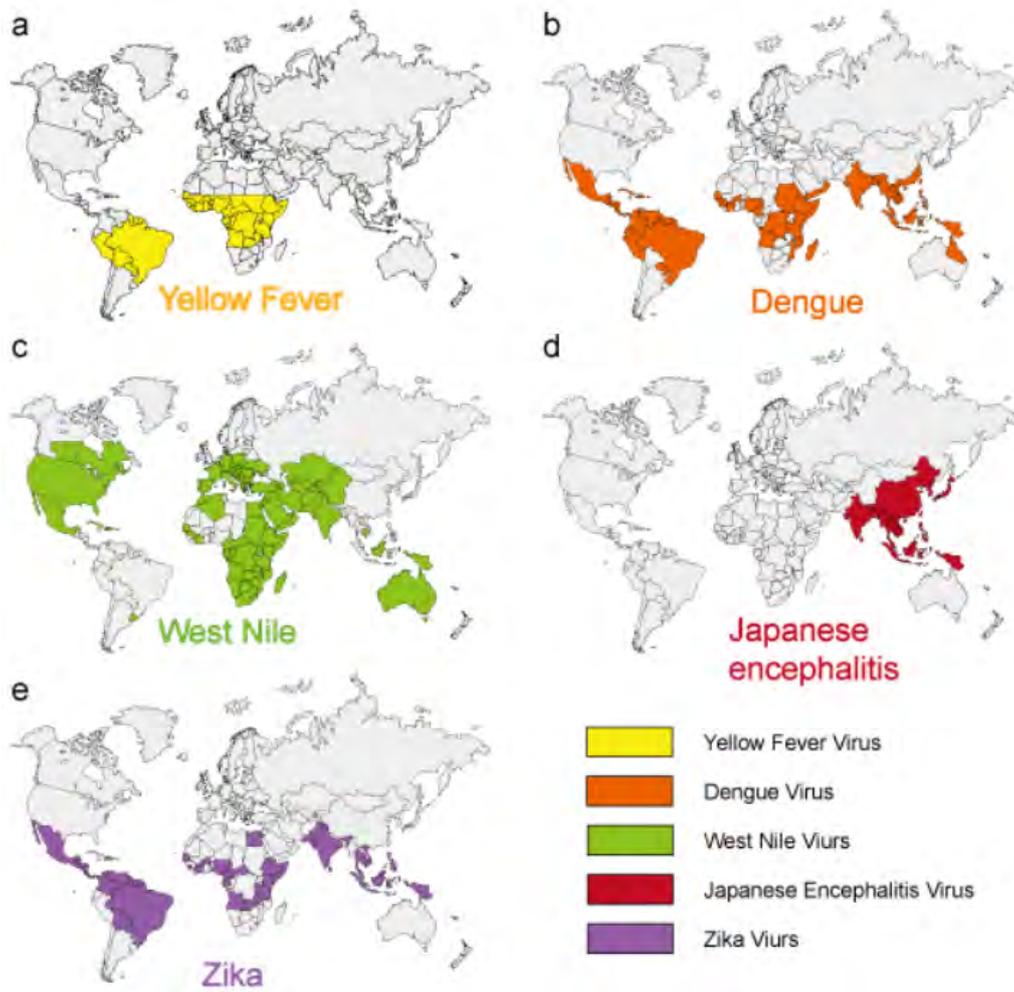
Le virus de la fièvre jaune se transmet par des moustiques du genre *Aedes* et *Haemagogus* (tableau 18 et figure 18).

Le virus Zika, le virus de la Dengue, le virus West-Nile et celui de la fièvre jaune appartiennent au genre flavivirus de la famille des *Flaviviridae*. Le Chikungunya est un alphavirus. Ce sont des virus enveloppés dont l'ARN est simple brin de polarité positive.

Le diagnostic biologique des arboviroses s'effectue via la détection du génome viral dès le début des symptômes par RT-PCR. Elle est positive dans le sang durant la phase virémique du 1^{er} au 6^{ème} jour de l'infection.

La recherche d'anticorps IgM et IgG s'effectue par des tests sérologiques. Toutefois, la réactivité croisée entre les flavivirus est fréquemment à l'origine de faux positifs(102).

Figure 18 : Zones épidémiques des principaux flavivirus (103)



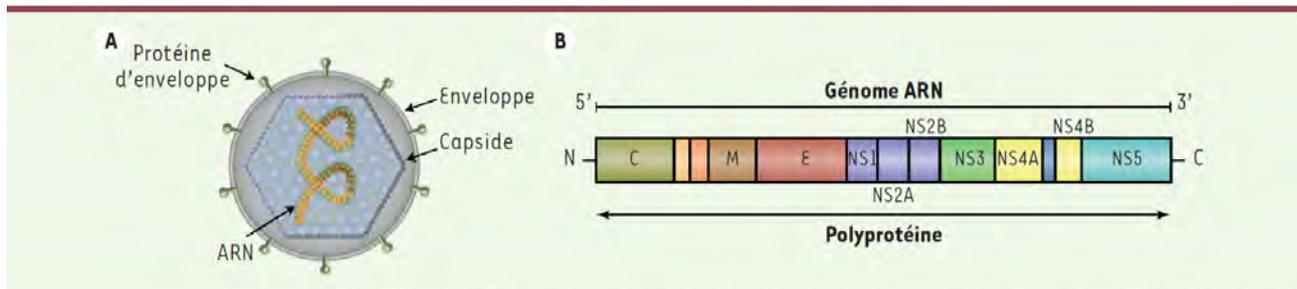
III.7.1 Syndrome de Guillain-Barré et virus Zika

III.7.1.1 Description du virus Zika

Le virus Zika, arbovirus appartenant à la famille des Flavivirus, est un virus à ARN simple brin de polarité positive (figure 19), dont deux souches majeures ont été identifiées, la souche africaine et la souche asiatique(104).

Ce virus Zika est génétiquement proche du virus de la Dengue.

Figure 19 : Structure et organisation du génome du virus Zika(105)



A. Vue d'ensemble de la particule virale comprenant l'enveloppe et une capsidie de symétrie icosaédrique renfermant le génome viral. B. Représentation du génome viral. Le ZIKV possède un génome à ARN simple brin de polarité positive composé de 10 gènes flanqués de 2 régions non codantes. Un seul cadre de lecture code une polyprotéine aboutissant après clivage à la libération de 3 protéines structurales (C, prM et E) et de 7 protéines non structurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b and NS5).

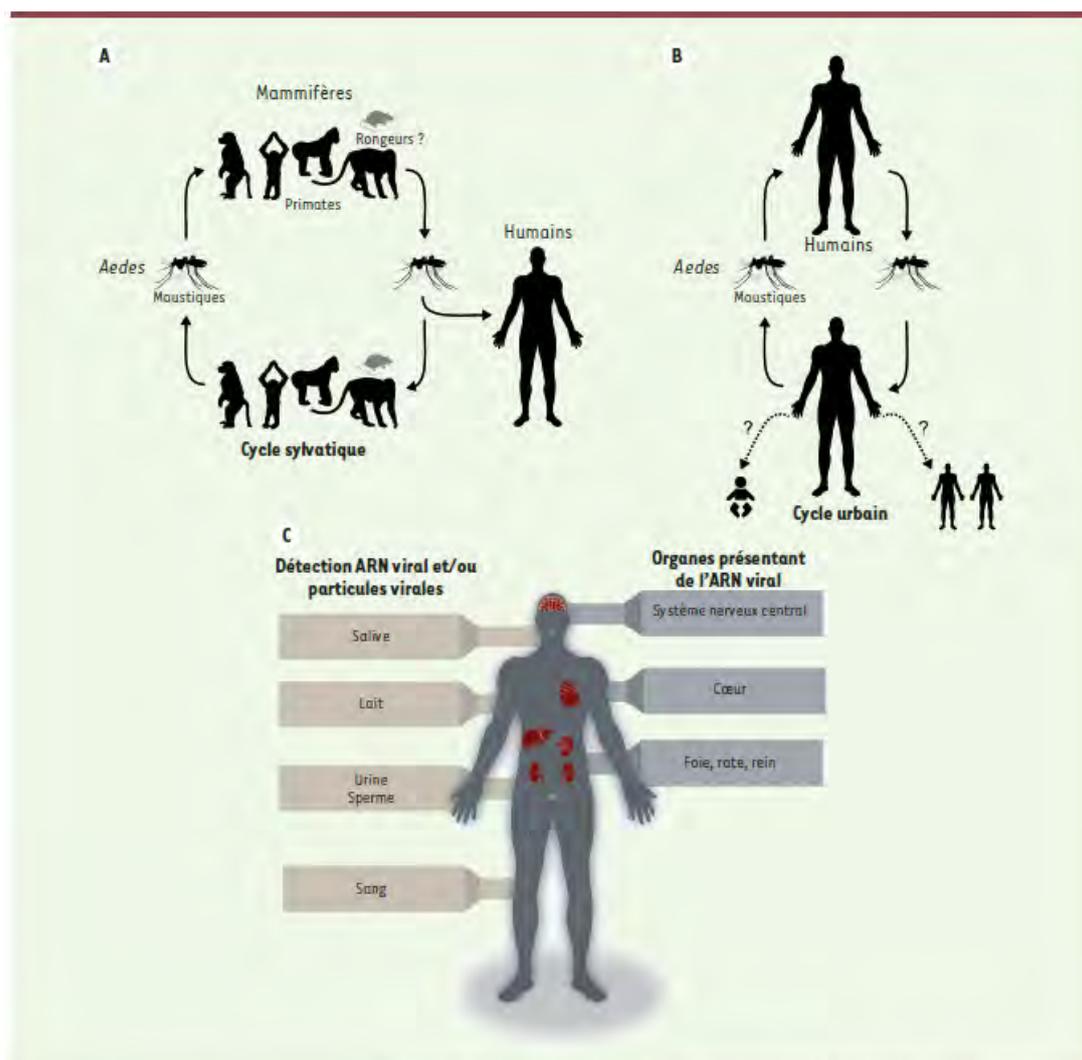
La transmission du virus s'effectue par les moustiques du genre *Aedes* mais peut également se faire par voies transplacentaires, sexuelles ainsi que transfusionnelles.

On note deux cycles de transmissions du virus, le premier appelé cycle sylvatique dans lequel l'homme est un hôte accidentel, implique un réservoir animal, des primates non humains ainsi que des vecteurs du genre *Aedes Africanus* ou *luteocephalus*. Ce cycle est responsable de la plupart des cas sporadiques.

Le second cycle de transmission est de type urbain, où le virus se transmet de façon interhumaine via des vecteurs du genre *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (figure 20).

Les épidémies sont favorisées dans les zones fortement peuplées et la plupart des épidémies actuelles, en Amérique latine, se propagent via le vecteur *Aedes aegypti*(105).

Figure 20 : Cycles de transmission du virus Zika et organes cibles(105)



A. Cycle sylvatique impliquant des réservoirs animaux (probablement des primates) et un vecteur du genre *Aedes*. L'homme n'étant qu'un hôte accidentel de ce type de transmission. B. Cycle urbain impliquant l'homme et un vecteur du genre *Aedes*. C. Liste des organes et fluides biologiques pour lesquels des particules virales ou de l'ARN viral ont été mis en évidence.

Le virus Zika a été mis en évidence pour la première fois en 1947 chez un singe fébrile vivant dans la forêt Zika en Ouganda et en 1954 chez l'homme au Nigeria.

La première épidémie recensée a eu lieu en 2007 sur le continent Océanien dans les îles de Yap en Micronésie où la souche asiatique du virus a été à l'origine de 185 cas suspectés d'infection avec un taux de formes symptomatiques estimées à 18 %. 49 de ces 185 cas ont été confirmés par RT-PCR et 59 diagnostiqués par sérologie. Aucune complication particulière n'a par ailleurs été rapportée(106).

L'épidémie en Polynésie Française, entre 2013 et 2014, a été à l'origine de plus de 8000 cas d'infections par le virus Zika, dont 400 ont été confirmés.

Au cours de cette épidémie, une importante augmentation des cas de SGB a été observée mettant en évidence le tropisme neurologique du virus. En effet, 72 formes sévères à types de manifestations neurologiques graves dont 42 SGB et des atteintes auto-immunes ont été associées à l'infection par le virus Zika(107).

D'autres épidémies touchant le Brésil, l'Amérique du sud et centrale ainsi que les Caraïbes ont mis en évidence une autre complication de l'infection par le virus Zika à savoir les malformations neurologiques congénitales comme la microcéphalie(104).

D'autres atteintes du SNC ont été récemment rapportées comme par exemple des cas de méningo-encéphalite, de myélite aiguë, une encéphalopathie ou encore des encéphalomyélites aiguës disséminées.

Sur le plan clinique, l'infection par le virus Zika est asymptomatique dans 80 % des cas.

La durée d'incubation est de 3 à 12 jours et les signes cliniques sont peu spécifiques, proches de ceux rencontrés dans la plupart des arboviroses, on note la présence d'une fièvre modérée, de céphalées, de douleurs rétro-orbitaires, des arthralgies, des myalgies, des signes cutanéomuqueux, des adénopathies ainsi qu'une symptomatologie respiratoire et digestive.

Ces signes ont une durée moyenne de 4 à 7 jours et en règle générale, il n'est pas observé de perturbation biologique et la résolution est spontanée(104).

La virémie du virus Zika est relativement courte (3 à 5 jours) mais des virions ont été détectés dans de nombreux liquides biologiques comme les urines, la salive et le sperme(105).

Le diagnostic d'une infection par le virus Zika présente certaines difficultés car les signes cliniques sont proches de ceux observés pour d'autres arboviroses telles que la Dengue ou le Chikungunya. De plus, ces virus partagent les mêmes vecteurs *Aedes* et les zones géographiques d'endémies sont relativement similaires (figure 21)(105).

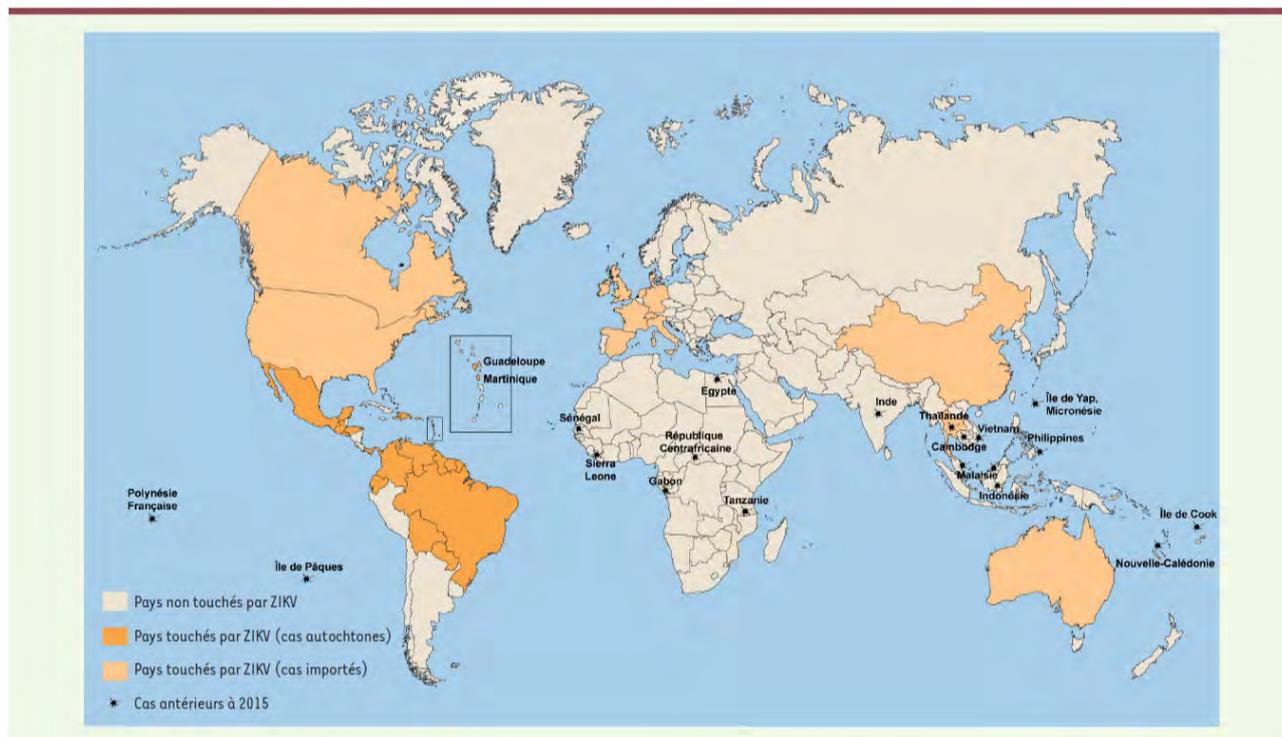
La prévention de la transmission du virus et de ses complications repose sur l'information des populations, une lutte anti-vectorielle, l'accès à la contraception et la mise au point d'un vaccin.

Le traitement de l'infection par le virus Zika est uniquement symptomatique notamment par l'utilisation d'antalgiques(104).

Le virus pourrait émerger à nouveau en Afrique avec une épidémie présente depuis fin 2015 et actuellement on note une augmentation de cas importés en Europe et aux États-Unis.

Devant ce phénomène d'expansion rapide du virus Zika et de son risque de complications neurologiques sévères, l'OMS a déclaré en février 2016 que l'infection par le virus Zika est une urgence de santé publique de portée internationale(104).

Figure 21 : Répartition mondiale des pays touchés par le virus Zika(105)



Sont représentés en orange foncé les cas autochtones et en orange clair les cas importés lors de l'épidémie 2015/2016. Les cas antérieurs sont également identifiés.

Une circulation du ZIKV a été observée dans des pays d'Asie, dans des îles du Pacifique, dans de nombreux pays Européens, aux États-Unis ainsi que dans certains pays asiatiques (figure 21).

III.7.1.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré

La première complication neurologique en lien avec l'infection par le virus Zika a été le SGB observé suite à l'épidémie touchant la Polynésie Française entre 2013 et 2014.

Dans cette région, l'incidence habituelle des cas de SGB est de 1 à 4 cas / 100 000 patients par an et lors de l'épidémie, 42 cas de SGB ont été enregistrés en 16 semaines(107).

Avec un taux d'attaque de l'infection par le virus Zika estimée à 66 %, le risque de développer un SGB était de 0,24 pour 1000 infections.

Les résultats de l'étude ont montré que 88 % des patients avaient eu un antécédent récent de syndrome viral en moyenne 6 jours avant le début des symptômes neurologiques et 98 % avaient une sérologie positive au virus Zika.

Lors de cette épidémie, les SGB étaient de type AMAN avec une phase de progression rapide et une phase de plateau de courte durée. Toutefois, le taux de patients présentant des anticorps anti-gangliosides était plus faible que dans les formes AMAN habituelles.

Les patients ont reçu un traitement par IgIV et le pronostic fut favorable. Aucun décès n'a été rapporté et une reprise de la marche autonome à 3 mois a été observée dans 57 % des cas(104).

10 de ces patients ont toutefois nécessité durant leur hospitalisation une ventilation mécanique invasive(108).

13 autres territoires touchés par une épidémie de virus Zika ont rapporté en 2016 une augmentation significative du nombre de cas de SGB(104).

Lors de flambées épidémiques du ZIKV ayant lieu au Brésil, en Colombie, au Venezuela et au Salvador, les autorités sanitaires nationales ont indiqué une hausse du nombre de cas de SGB. 1708 cas de SGB ont été notifiés au 22 Janvier 2016 sur l'ensemble du territoire brésilien. 46 cas de SGB ont été notifiés à El Salvador sur une période de 1 mois alors que la moyenne mensuelle du pays est de 15 cas. La Colombie a signalé 86 cas de SGB dans la période allant du 14 Décembre 2015 au 17 Janvier 2016. Le Venezuela a, quant à lui, enregistré 252 cas de SGB sur une période allant du 1^{er} Janvier au 31 Janvier 2016(108). Plusieurs décès liés au SGB chez des patients infectés par le virus Zika ont été signalés en Colombie(105).

Les autorités sanitaires nationales et des groupes de recherche se sont intéressés aux causes possibles de cette augmentation des cas de SGB dans ces pays.

Une des hypothèses serait que la co-infection par le virus Zika et celui de la Dengue pourrait être un facteur prédisposant au déclenchement du SGB. En effet, les pays touchés par le ZIKV sont également des pays dans lesquels le virus de la Dengue est endémique avec une émergence récente du Chikungunya observée en 2014.

L'hypothèse d'une stimulation immunitaire arbovirale séquentielle pouvant être responsable de cette augmentation des cas de SGB est actuellement en cours d'analyse(108).

Malgré le fait que l'étiologie virale soit fortement suspectée dans la survenue de ces cas de SGB, les données scientifiques ne sont pas suffisantes à l'heure actuelle pour confirmer la relation entre une infection par le virus Zika et les atteintes neurologiques. Il reste à confirmer expérimentalement le lien entre le virus Zika et ces affections neurologiques notamment par le développement de modèles animaux(105).

III.7.1.3 Mécanismes moléculaires

La pathogénie du virus Zika est mal connue, mais un tropisme cutané et neurologique du virus est fortement suspecté. En effet, certaines cellules de la peau et du système nerveux possèdent à leur surface des récepteurs permettant la pénétration du virus(104).

Des études ont mis en évidence que dans un modèle murin, une injection intracérébrale de virus Zika induisait une atteinte neurologique et d'autres ont montré une réplication du virus dans les neurones et les cellules gliales associées à des inclusions intracytoplasmiques ainsi qu'à une dégénérescence neuronale(109).

De plus, chez l'homme, des autopsies de patients infectés ont révélé par RT-PCR la présence d'ARN viral dans le cerveau mais aussi dans d'autres organes comme le foie, la rate, le rein ou encore le cœur(105).

Une hypothèse permettant d'expliquer la physiopathologie des atteintes neuronales serait l'implication d'une réaction auto-immune entraînant, en réponse à l'infection, la production d'auto-anticorps dirigés contre les nerfs périphériques(107).

L'implication d'un phénomène de mimétisme moléculaire entre le ZIKV et les gangliosides est à l'étude tout comme le rôle potentiel de facteurs génétiques et du système HLA.

Une étude a mis en évidence la possibilité de réactions croisées entre le ZIKV et des protéines spécifiques du cerveau à l'origine de la survenue de lésions nerveuses(110).

Le rôle de composants moléculaires du vecteur *Aedes* ainsi que l'implication d'une pré-exposition à d'autres arboviroses (Dengue 3) sont également des pistes de recherche(111).

L'étude de l'épidémie du virus Zika en Polynésie Française ayant conduit à une augmentation d'un facteur 20 du nombre de cas de SGB a mis en évidence la présence d'anticorps contre le ZIKV chez 100 % des patients atteints de SGB contre 50 % chez les sujets contrôlés n'étant pas atteints par ce syndrome au cours de l'étude.

Le ZIKV serait en capacité d'infecter rapidement et massivement des cellules souches ou progénitrices neurales humaines, d'engendrer leur mort, de ralentir leur prolifération ainsi que d'altérer leur différenciation en neurones.

Ces résultats apportent par conséquent des arguments expérimentaux en faveur d'un lien entre l'infection par le ZIKV et les anomalies des cellules nerveuses(112).

III.7.1.4 Étude de cas

Étude de l'épidémie de virus Zika en Polynésie Française, 2013-2014

En plus de l'épidémie liée au ZIKV, des épidémies de Dengue sont fréquentes en Polynésie Française.

En Octobre 2013, des cas de syndromes éruptifs subfébriles différents de ceux observés lors de la Dengue sont décrits par de nombreux médecins. Ces cas sont en règle générale spontanément résolutifs en 3 à 7 jours.

Initialement, aucun signe de gravité n'est rapporté et toutes les tranches d'âges semblent touchées, hommes et femmes confondus.

600 cas correspondant à ce nouveau syndrome sont décrits en l'espace de 3 semaines.

Des prélèvements sanguins sont donc analysés et l'équipe de virologie du pôle de recherche et de veille sanitaire sur les maladies infectieuses émergentes identifie le ZIKV dans les prélèvements de 3 patients.

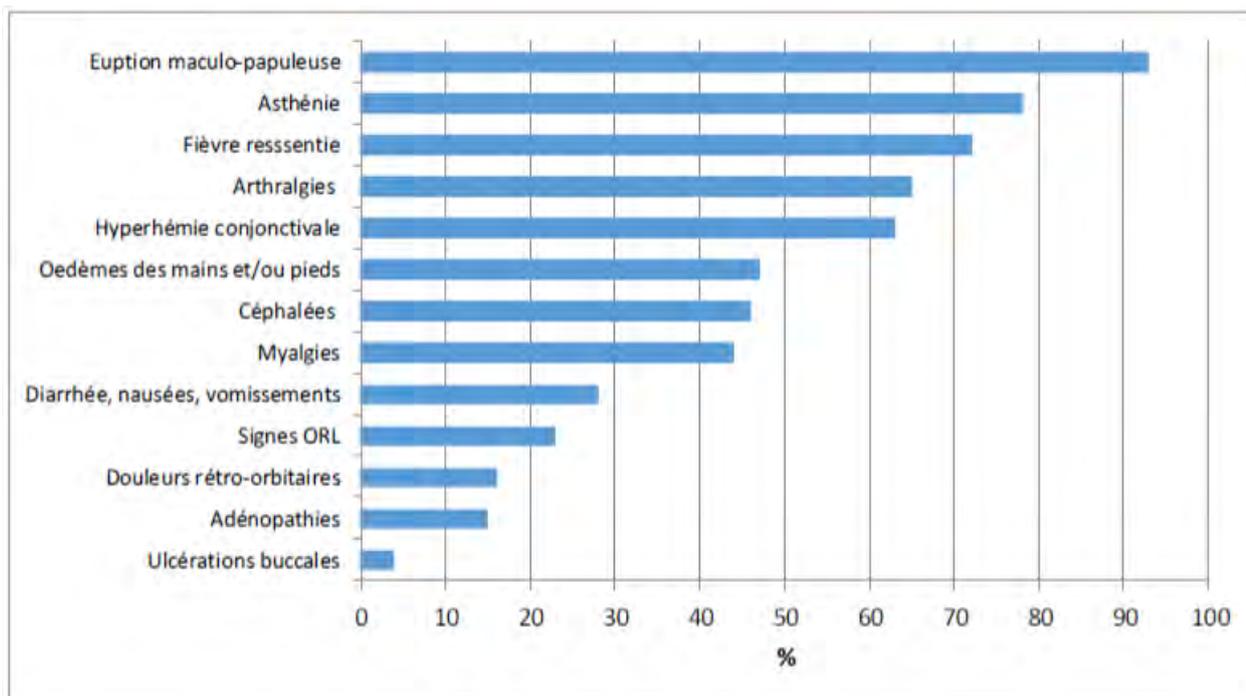
Ce virus, dont l'identification a été possible via des techniques de RT-PCR et de séquençage, est de souche asiatique.

Une surveillance syndromique a été mise en place en fonction de la définition de cas validée localement (éruption maculo-papuleuse érythémateuse, fièvre <38,5, arthralgies, hyperhémie conjonctivales) et les cas suspects étaient confirmés par RT-PCR sur un prélèvement sanguin ou salivaire.

Sur les 1067 prélèvements collectés à partir de 885 cas suspect, 52 % se sont révélés être positifs par RT-PCR.

Au total, 383 cas ont été confirmés par PCR et 297 bien décrits cliniquement (figure 22)(113).

Figure 22 : Fréquence des symptômes chez les 297 cas confirmés(113)



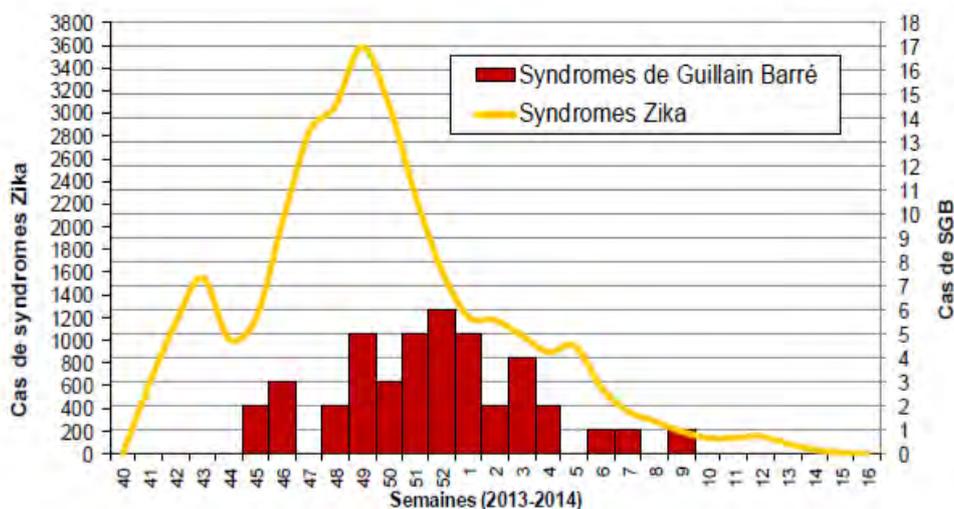
L'épisode aigu avait une durée moyenne de 4 à 7 jours et aucun patient n'a présenté en phase aiguë de signes de gravité nécessitant une hospitalisation.

En 6 mois, 8750 cas suspectés d'être en lien avec une infection par le ZIKV ont été recensés sur l'ensemble du territoire de la Polynésie Française. Une extrapolation estime à 32 000 le nombre total de patients ayant consulté pour une infection probablement due au ZIKV.

Des cas de SGB, d'encéphalites ainsi que de méningo-encéphalites ont été enregistrés par les services des centres hospitaliers de Polynésie Française début Novembre 2013.

Le nombre de SGB a brutalement augmenté avec 26 cas diagnostiqués et hospitalisés en l'espace de 8 semaines alors que la Polynésie Française n'enregistre que 5 cas de SGB par an en moyenne (figure 23)(113).

Figure 23 : Courbe épidémique des cas de SGB durant l'épidémie de Zika en Polynésie Française(113)



Les autorités ont dénombré au total 42 cas de SGB sur une période de 4 mois au cours de l'épidémie. Par ailleurs, aucun décès n'a été enregistré.

Concernant les caractéristiques de ces patients ayant présenté un SGB, l'âge moyen était de 46 ans et 74 % des cas étaient des hommes.

On note la présence d'un antécédent de syndrome viral chez 88 % des cas, apparu entre 2 et 23 jours avant le début des premiers signes neurologiques.

La durée d'hospitalisation médiane était de 11 jours pour ces patients atteints de SGB et de 45 jours pour les patients admis en réanimation (tableau 19)(113).

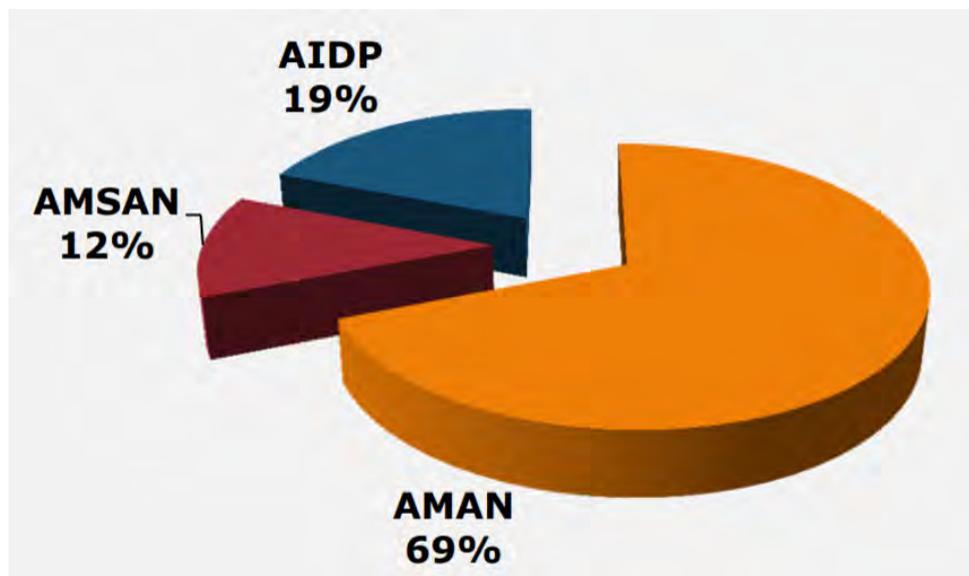
Tableau 19 : Résultats et données cliniques des cas de SGB suite à l'épidémie de ZIKV (n=42) (111)

Délais d'apparition des signes cliniques et durées d'hospitalisation	Médiane (en jours)	Extrêmes
Délai entre le début du syndrome viral et l'apparition des premiers signes neurologiques (n=37)	6	2-23
Délai entre les premiers signes neurologiques et l'hospitalisation (n=42)	4	0-21
Durée totale d'hospitalisation (n=42)	11	3-127
Durée d'hospitalisation en soins intensifs (n=10)	53	31-127
Durée ventilation mécanique invasive (n=10)	46	26-101
Durée de séjour en rééducation (n=25)	97	

Dans ces cas rapportés de SGB, la présence d'une dissociation albumino-cytologique a été observée dans 100 % des cas.

Concernant le type d'atteintes nerveuses liées au SGB, 69 % des atteintes étaient de type AMAN et des auto-anticorps anti-gangliosides GA1 ont été positifs chez 17 patients soit dans 40 % des cas (figure 24)(111).

Figure 24 : Répartition en fonction du type d'atteintes nerveuses liées au SGB(111)



Une trentaine d'autres personnes ont été hospitalisées au cours de la même période pour des complications neurologiques et auto-immunes probablement en lien avec le ZIKV.

Parmi les affections recensées, des cas d'encéphalites, de méningo-encéphalites, de névrites optiques, de purpura thrombopénique immunologique ou encore de myélite ont été enregistrés.

Les épidémies concomitantes de DENV et de ZIKV en lien avec la survenue de formes neurologiques telles que le SGB ont conduit à la mise en place par les autorités de stratégies de lutte anti-vectorielle de grande ampleur.

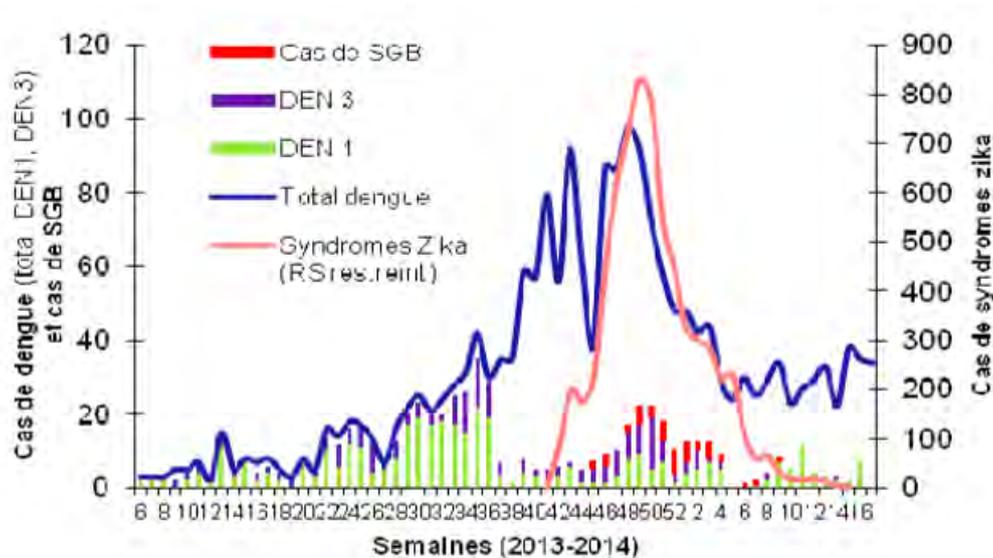
Cette épidémie en Polynésie Française est la première grande épidémie due au ZIKV décrite dans le monde.

Le tableau clinique des formes aiguës présente en particulier une composante articulaire associée à la persistance de signes à distance.

L'association spatio-temporelle entre les cas d'infections par le virus Zika et la survenue de complications neurologiques comme le SGB laisse penser que le ZIKV est à l'origine de ces complications.

Toutefois, la circulation concomitante de deux sérotypes de Dengue au cours de l'épidémie sont à prendre en considération dans la pathogénie du ZIKV (figure 25)(113).

Figure 25 : Épidémies de Dengue 1 et 3, ZIKV et cas de SGB(113)

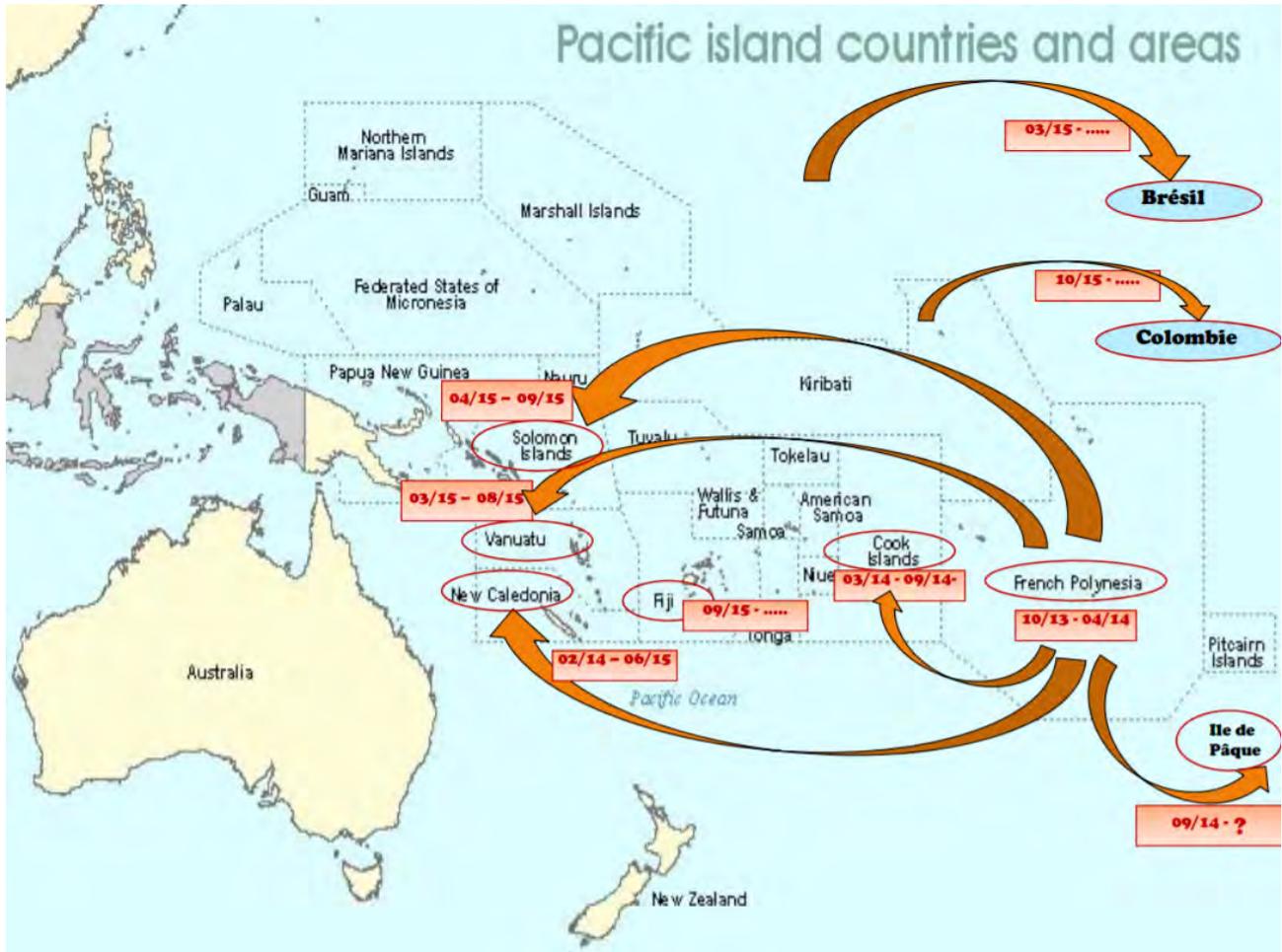


Le ZIKV s'est ensuite propagé dans de nombreuses autres îles du Pacifique après la Polynésie et a été identifié dans la région de Bahia au Brésil (figure 26).

Des cas d'importation en provenance de Polynésie Française ont été également décrits en France, au Japon, en Norvège et en Italie.

La présence du vecteur *Aedes albopictus* dans le sud de l'Europe rend possible l'émergence du ZIKV dans ces régions durant la saison estivale comme cela a été le cas pour la Dengue ou le CHIKV(113).

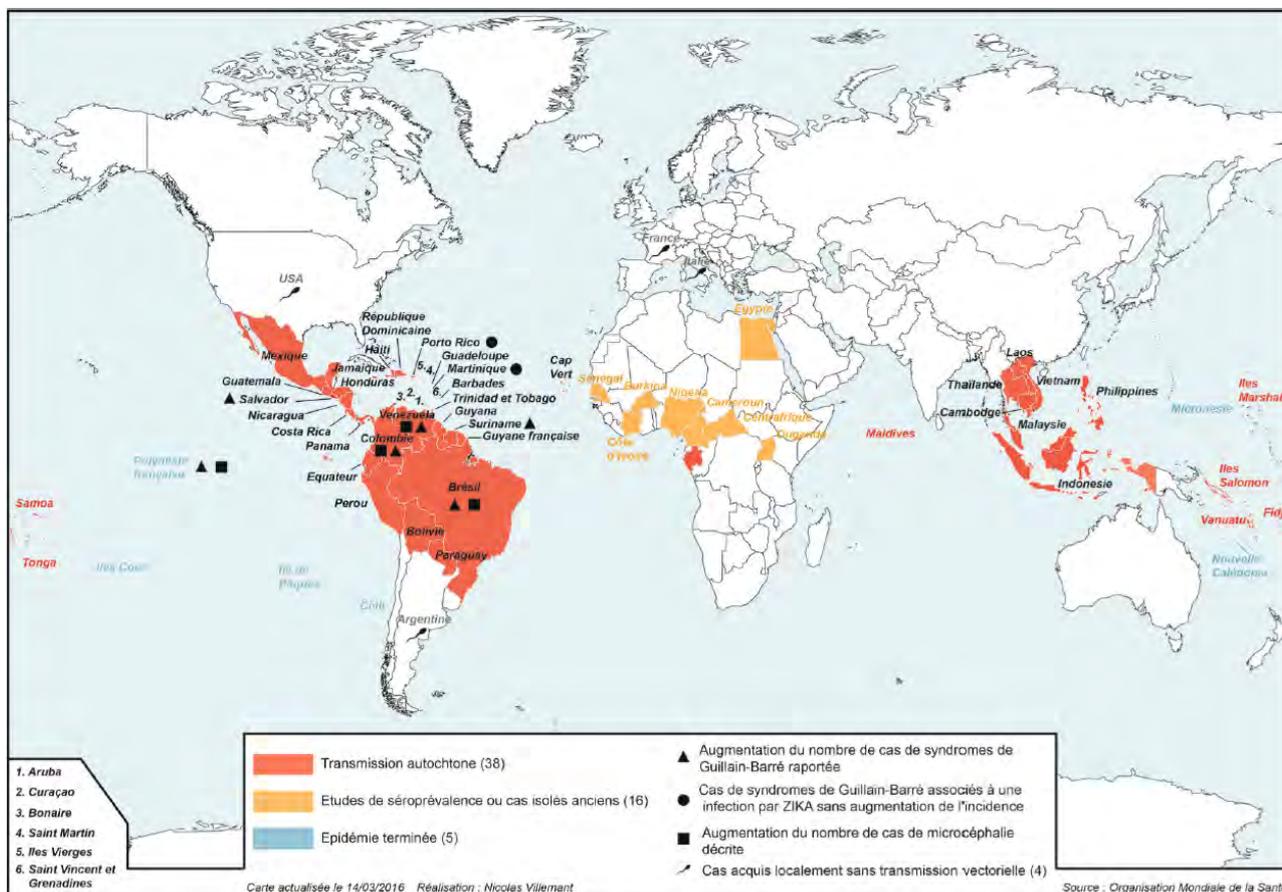
Figure 26 : Diffusion régionale et mondiale du virus Zika(111)



Étude de l'épidémie de virus Zika en Amérique latine, Guyane Française, Avril 2016

Une épidémie apparue en 2015 au Brésil liée au virus Zika est également présente dans toute l'Amérique latine, en particulier en Guyane française (figure 27).

Figure 27 : Répartition des pays déclarant des cas de ZIKV au 15 Mars 2016(114)



La Guyane française est fréquemment touchée par des épidémies d'arboviroses avec par exemple la fièvre jaune, la Dengue ou encore le virus du Chikungunya. Les premiers cas d'infection par le virus Zika ont été rapportés en Décembre 2015, il s'agissait de cas d'importation.

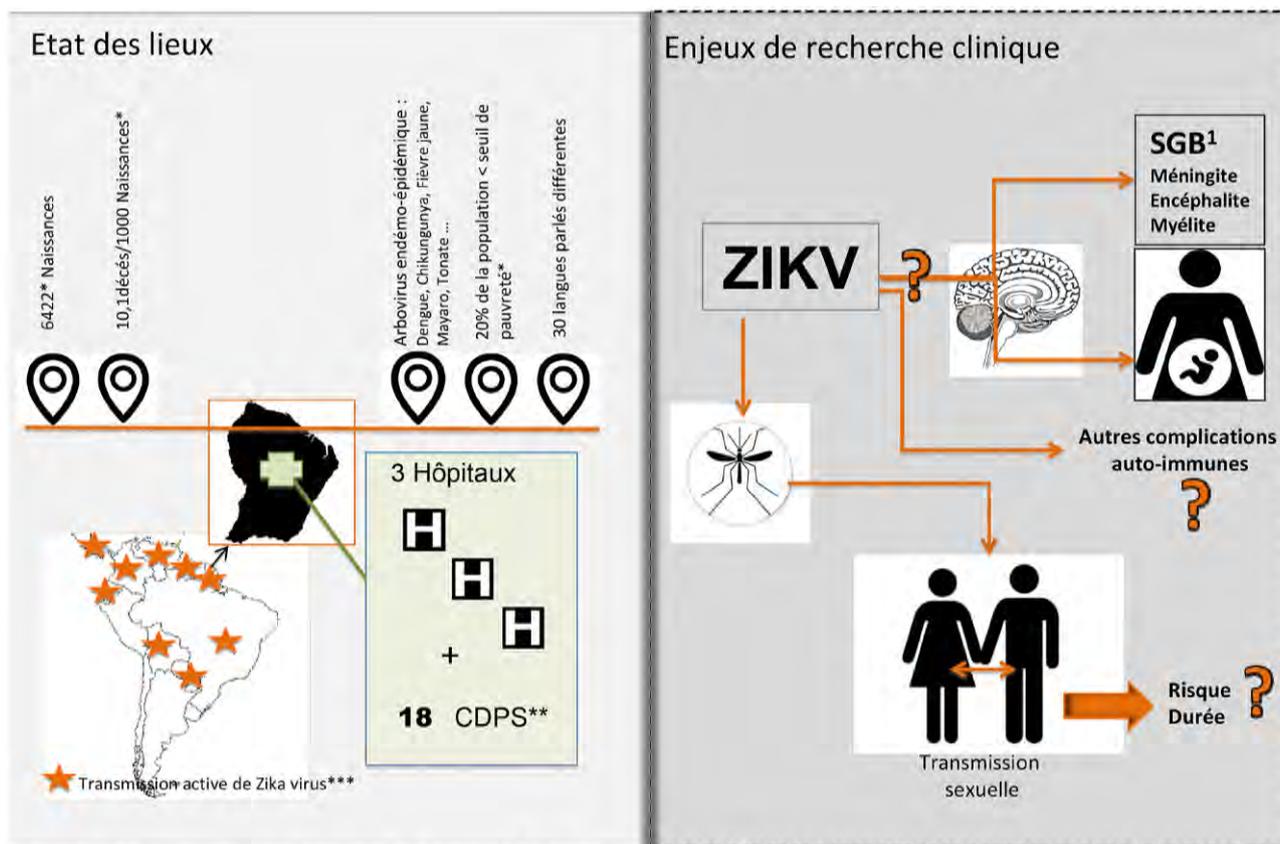
La Guyane a déclaré une situation épidémique le 22 Janvier 2016 et au 10 Mars 2016, 1805 cas d'infection par le ZIKV ont été notifiés dont 142 biologiquement confirmés.

Outre les complications fœto-maternelles et notamment le risque de microcéphalie, une augmentation de l'incidence d'atteintes neurologiques comme le SGB a été notifiée de façon concomitante à la survenue de l'épidémie au virus Zika (figure 28).

3 cas de SGB sont suspectés d'être en lien avec une infection par le virus Zika dont 1 ayant une sérologie au virus Zika positive en IgM.

En Guyane, tout diagnostic de pathologie du système nerveux doit faire évoquer Zika(114).

Figure 28 : Enjeux de l'épidémie de ZIKV en Guyane française(114)



*Source INSEE 2011-2012; **Centres Délocalisés de Prévention et de Soins; ***CDC 02/2016; 1 : Syndrome de Guillain Barré

Conclusion ZIKV :

Initialement considéré comme bénin, le ZIKV apparaît, depuis 2007 et l'apparition des premiers foyers épidémiques, comme une véritable menace à l'origine de nombreuses complications, notamment neurologiques telles que le SGB.

Devant la menace d'extension de ces épidémies à ZIKV due notamment à son vecteur ainsi qu'à la circulation des personnes, les autorités sanitaires devront chercher à approfondir les questions concernant la prévention de la transmission du virus, sa pathogénie ainsi que l'amélioration du diagnostic en particulier chez la femme enceinte et le fœtus(104).

L'OMS a en ce sens élaboré un cadre stratégique d'action internationale coordonnée afin de permettre la réalisation de travaux de recherche, améliorer la surveillance, favoriser la lutte antivectorielle et essayer de mettre au point des thérapies ainsi qu'un vaccin(108).

III.7.2 Syndrome de Guillain-Barré et virus du Chikungunya

Le CHIKV est un virus enveloppé à ARN simple brin appartenant au genre alphavirus. L'infection par le CHIKV est en pleine expansion et depuis 2003, plusieurs épidémies sont survenues essentiellement dans les îles de l'océan indien. L'épidémie touchant l'île de la Réunion avait rapidement touché plus de 50 % de la population. Les épidémies observées en Europe résultent de cas d'importation par des voyageurs internationaux ayant rapporté le virus des zones endémiques comme l'Inde(102).

On peut observer au cours de cette infection des polyarthralgies avec une fièvre élevée, une altération de l'état général ainsi qu'un rash cutané morbilliforme(115). Les symptômes articulaires peuvent persister plusieurs semaines ou mois. Les complications neurologiques comme les méningo-encéphalites ou des défaillances multi-viscérales sont relativement rares et surviennent surtout chez des personnes âgées ou des nourrissons(102). Plusieurs cas de SGB ont été suspectés d'être en lien avec une infection par le CHIKV.

Étude portant sur les manifestations neurologiques du CHIKV à la Réunion.

Le CHIKV fut responsable d'une épidémie de grande ampleur dans l'océan indien de Mars 2005 à juillet 2006 dans laquelle 300 000 personnes ont été infectées à la Réunion avec un taux de séroprévalence de 38 % pour une population totale de 700 000 habitants. Le vecteur du Chikungunya à la Réunion est *Aedes albopictus*.

Au cours de cette épidémie, les formes asymptomatiques ne représentaient que 1 à 6 % des cas et 246 formes graves ont été recensées. Il s'agissait essentiellement d'altération de l'état général chez des patients âgés nécessitant une prise en charge en service de réanimation.

Cette étude s'est intéressée au cas de 23 patients (11 femmes et 12 hommes) ayant présenté des manifestations neurologiques centrales ou périphériques.

Ces patients avaient un âge moyen de 58,6 ans mais en majorité étaient d'âge supérieur à 65 ans. Beaucoup de patients analysés au cours de l'étude présentaient d'importantes comorbidités, 3 démences, 6 éthylismes chroniques, 4 épilepsies, une psychose, une myasthénie ainsi qu'un antécédent de SGB ont notamment été relevés.

Les symptômes neurologiques ont débuté en phase aiguë, fébrile et arthralgique pour la majorité des patients hormis chez les deux cas de polyradiculonévrite.

Parmi les différentes manifestations neurologiques observées au cours de cette étude, on retrouve 2 SGB, 21 atteintes du SNC, 7 céphalées, 6 comitialités, 1 syndrome méningé, 1 déficit moteur et 2 déficits sensitifs.

Tous les patients ont eu une recherche d'IgM ou une RT-PCR positive dans le LCR et les deux ENMG réalisés devant les tableaux de SGB ont montré un allongement des latences distales, un ralentissement de la vitesse de conduction motrice ainsi qu'une abolition des potentiels sensitifs.

Par ailleurs, l'étude du LCR chez ces 2 patients a révélé la présence d'une dissociation albumino-cytologique ainsi qu'une élévation des IgM spécifique anti-Chikungunya.

L'évolution clinique a été favorable pour la plupart des patients (disparition des symptômes confusionnels en quelques jours) avec une évolution favorable du déficit sensitivo-moteur pour les deux tableaux cliniques de SGB après administration d'IgIV.

Un décès est à noter chez un patient de 75 ans sûrement de cause cardio-vasculaire ainsi que chez une personne âgée de 83 ans dû à une altération de l'état général. 3 autres décès ont été rapportés plusieurs mois après la sortie du service.

Au total au cours de cette épidémie de Chikungunya sur l'île de la Réunion de Mars 2005 à Avril 2006, 246 formes nécessitant une hospitalisation en réanimation ont été recensées ainsi que 254 décès.

De nombreuses formes graves ou émergentes associées au CHIKV telles que des formes neurologiques n'étant pas connues antérieurement ont pu être décrites(115).

3 cas de SGB ont également été rapportés au cours de cette épidémie dans le Nord de la Réunion(116).

Concernant les mécanismes physiopathologiques, la présence dans le LCR d'IgM ne franchissant pas la barrière méningée ou d'ARN viral mis en évidence par RT-PCR indique l'existence d'une réplication du CHIKV dans le SNC probablement à l'origine d'une inflammation méningée.

Les SGB observés au cours de cette épidémie, avaient une expression clinique ainsi qu'une ENMG typique et seraient probablement causés par un mécanisme immunitaire.

Les manifestations neurologiques pourraient être dues à des mutations du virus ainsi qu'à des modifications de sa virulence(115).

Par ailleurs, 4 cas de « paralysie aiguë flasque des membres » secondaires au CHIKV ont également été décrits aux îles Andaman-et-Nicobar à la même période que l'épidémie de l'île de la Réunion.

Le virus était également identique, toutefois, aucune ponction lombaire ni d'examen par ENMG n'ont été réalisés(117).

Étude sur la survenue de SGB aux Antilles Françaises en 2014-2015.

L'épidémie du CHIKV aux Antilles Françaises a été responsable en Martinique de 72 200 cas suspects et en Guadeloupe de 81 200 cas. Dans cette région, le moustique vecteur est *Aedes aegypti*. Les objectifs de cette étude étaient de décrire les cas SGB secondaires à une infection par le virus du Chikungunya en Martinique et en Guadeloupe durant l'épidémie de 2014 et ensuite, d'évaluer l'incidence des cas de SGB chez l'adulte au cours de cette épidémie dans ces régions.

Au cours de cette étude, une analyse des dossiers des patients hospitalisés aux CHU de la Martinique et de Pointe à Pitre a été réalisée durant l'épidémie de CHIKV ayant lieu entre Janvier 2014 et Janvier 2015.

Les patients inclus dans cette analyse présentaient un SGB défini par les critères diagnostiques habituels d'Asbury et al. à savoir :

- une clinique typique de SGB
- présence d'une dissociation albumino-cytologique à l'examen du LCR
- et/ou un tracé ENMG compatible avec le SGB

De plus, ces patients devaient présenter une infection aiguë au CHIKV récente et affirmée par une sérologie IgM anti-CHIKV positive et/ou une PCR CHIKV positive au moment du diagnostic de SGB. Ces patients ne devaient pas non plus présenter d'autre cause infectieuse identifiée.

Au total, 13 cas de SGB ont été recensés à la suite d'une infection par le CHIKV, 7 en Martinique et 6 en Guadeloupe, avec 10 hommes pour 3 femmes.

L'âge moyen était de 61 ans et parmi les principaux antécédents retrouvés chez ces patients on note 2 diabètes, 3 hypertensions artérielles, 2 AVC, 2 alcoolismes chroniques ainsi qu'un antécédent de SGB survenu en 2010 lors d'une précédente épidémie de Dengue.

Parmi ces 13 cas de SGB, 11 ont présenté une symptomatologie typique d'une infection par le Chikungunya avec fièvre, arthralgies, myalgies ou encore rash cutané. Un patient a souffert de céphalée et d'asthénie et un autre patient était non interrogeable, grabataire et présentant une dysarthrie.

Les IgM anti-CHIKV ont été positives ainsi que la PCR CHIKV dans le sang ou le LCR(117).

Figure 29 : Principales caractéristiques des SGB secondaires à une infection aiguë par le CHIKV(117)

- **Formes cliniques**

- Polyradiculoneuropathie démyélinisante aiguë : 7/13 (62 %)
- Neuropathie axonale sensitivomotrice aiguë : 2/13
- Syndrome de Miller-Fisher : 2/13 (15 %)
 - 1 confirmé (mais Ac anti GQ1b négatif)
 - 1 suspicion (clinique en faveur mais EMG non réalisé)
- Variantes :
 - pharyngo-cervico-brachiale : 1/13 (8 %)
 - encéphalite de Bickerstaff: 1/13 (8 %)

- **Gravité et évolution**

Délai médian entre IAC et SGB	9 jours
Dysautonomie sévère/Ventilation assistée	38% / 38%
Marche sans aide:	
-à 4 semaines	54%
-à 6 mois	77%
Force motrice 5/5 à 1 an	62%
Rechute	aucune

IAC : Infection aiguë par le CHIKV

Les caractéristiques des SGB secondaires à une infection par le CHIKV sont décrites dans la figure 29.

Un patient n'a pas été traité car il présentait une forme très modérée. Les 12 autres cas ont bénéficié d'un traitement par IgIV durant 3 à 5 jours à la dose de 0,4g/kg/j.

On note à la suite de ce traitement, 9 améliorations cliniques en 7 jours en moyenne, mais 3 échecs dont un décès à J8 des IgIV.

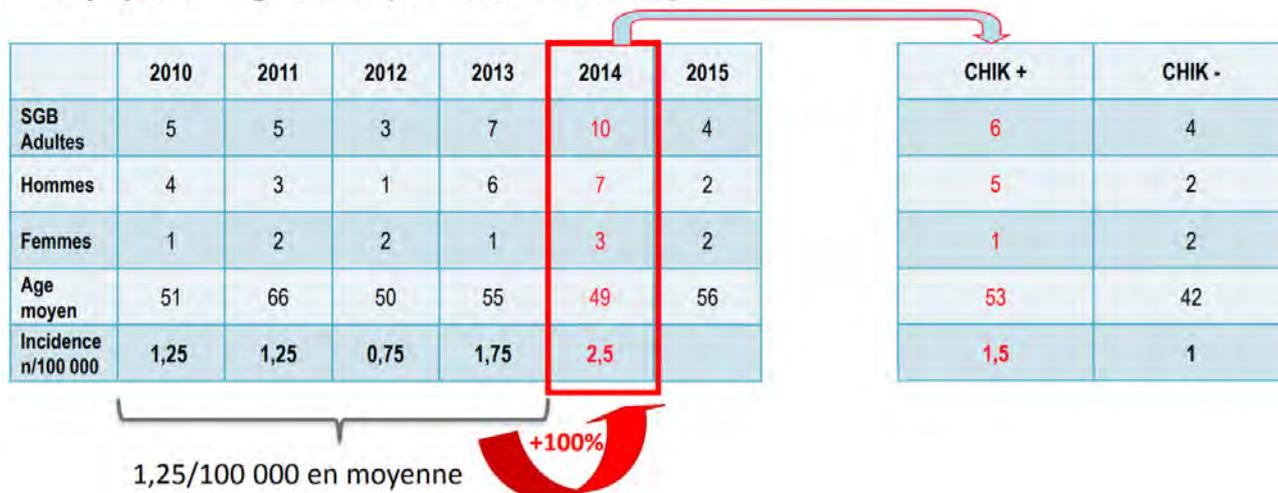
Les 2 autres patients en échec thérapeutique à la suite des IgIV ont reçu un protocole d'échanges plasmatiques. Une amélioration a été observée chez un patient à J8 des échanges plasmatiques mais un autre n'a pas présenté d'amélioration clinique et est décédé 7 mois plus tard.

Concernant l'incidence des cas de SGB en Guadeloupe, elle était de 1,25 / 100 000 en moyenne avant l'épidémie de 2014. Au moment de l'épidémie en 2014, l'incidence a augmenté considérablement en passant à 2,5 cas pour 100 000 habitants (presque d'un facteur 2).

Il y a donc eu une sur-incidence de cas de SGB au cours de cette épidémie de CHIKV dans les Antilles Françaises en 2014 en comparaison aux autres années (figure 30)(117).

Figure 30 : Incidence des SGB en Guadeloupe(117)

En population générale (01/2010 à 10/2015) :



En conclusion sur cette épidémie, les SGB associés au CHIKV dans ces régions ont touché principalement une population âgée et préférentiellement masculine.

De nombreuses formes graves de SGB ont été observées avec des dysautonomies sévères et un recours fréquent à une ventilation assistée.

Le délai d'apparition des symptômes du SGB à la suite d'une infection par le CHIKV était relativement court. La récupération motrice était en règle générale rapide et le taux de séquelles à 6 mois et 1 an dans les valeurs habituelles. Aucune rechute n'a été signalée(117).

De plus, une étude cas-témoins sur des cas de SGB hospitalisés au CHU de Guadeloupe et de Martinique en 2014 a trouvé une association significative entre l'infection par le CHIKV et la survenue de SGB avec un OR=8,3, IC 95 % [2,3 ; 29,7], p=0,001. Ceci illustre le fait qu'une infection par le CHIKV est un facteur de risque dans la survenue de SGB(118).

Conclusion sur le CHIKV :

Le CHIKV peut donc être à l'origine de survenue de cas de SGB.

En raison de l'existence de ces manifestations neurologiques et de la distribution quasi-ubiquitaire du moustique vecteur, les recherches concernant cet arbovirus doivent être poursuivies et intensifiées afin de mieux comprendre sa pathogénie(115).

III.7.3 Syndrome de Guillain-Barré et virus de la Dengue

Avec plus de 100 millions de personnes infectées par an dans le monde, la Dengue est une des arboviroses tropicales les plus répandues. Les régions les plus touchées sont l'Asie, l'Amérique latine et l'Afrique.

La Dengue était responsable en 2016 de 3,2 millions de cas de maladies sévères et de 9000 décès.

Il existe quatre sérotypes du virus de la Dengue (DENV) qui diffèrent par leurs génomes ainsi que leurs antigènes de surface. De plus, il n'y a pas de protection croisée entre ces différents sérotypes.

Ce virus se transmet par la piqûre d'un moustique vecteur : *Aedes aegypti*.

Sur le plan clinique, la forme classique de la maladie associe un syndrome grippal, une éruption maculo-papuleuse ainsi que des manifestations hémorragiques. En règle générale, l'évolution est favorable, sans séquelle.

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence du virus par RT-PCR ou en recherchant les IgM à partir du 5ème jour après le début des symptômes.

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique, le traitement est donc symptomatique. Toutefois, un vaccin tétravalent à virus vivant atténué est disponible(102).

Une étude a mis en évidence la survenue de complications neurologiques à la phase aiguë de l'infection par le DENV, il s'agit de 3 cas d'AIDP :

L'épidémie touchant la Nouvelle-Calédonie en 2012/2013 a été à l'origine de 10909 cas de Dengue. Parmi les personnes touchées, 3 cas d'AIDP ont été observés en plus des complications classiques liées à cette infection.

Ces trois cas ont concerné une femme et deux hommes, l'âge moyen était de 60 ans et ces patients ne présentaient aucun antécédent médical particulier.

L'infection par le DENV a été à l'origine d'un syndrome pseudo-grippal sans complication hémorragique notable.

L'atteinte neurologique est survenue précocement entre le 1^{er} et le 3ème jour suivant le début de l'infection.

Ces manifestations neurologiques ont été d'emblée sévères avec une atteinte des nerfs crâniens entraînant des troubles de la déglutition et une tétraparésie avec troubles de la marche.

L'ENMG a confirmé la polyradiculoneuropathie avec la présence de lésions démyélinisantes à type de blocs de conduction ainsi qu'une altération des ondes F chez tous les patients.

Toutefois, l'étude du LCR n'a pas révélé d'anomalie cytologique ou biochimique.

La recherche par RT-PCR du DENV était positive dans le sang et dans le LCR.

La sérologie était positive en ce qui concerne les IgM mais négative pour les IgG, ceci est donc en faveur d'une infection récente pour ces trois cas.

Après perfusion d'IgIV, l'évolution a été rapidement favorable pour ces trois cas avec une récupération quasi complète en l'espace de 7 jours.

La présence de l'ARN viral dans le sang et dans le LCR confirme la survenue de l'AIDP en phase initiale de l'infection.

L'évolution rapidement favorable de la pathologie ainsi que l'infection concomitante laisse penser à un mécanisme physiopathologique différent de celui d'un SGB classique.

Un seul cas similaire a été décrit dans la littérature jusqu'à présent ou l'évolution a été également favorable.

Le profil évolutif de ces AIDP observés chez ces 3 patients a donc été différent de celui classiquement rencontré au cours d'un SGB classique.

Ces AIDP survenant en phase aiguë de l'infection par le DENV pourraient donc être d'origine infectieuse(119).

III.8 Syndrome de Guillain-Barré et *Haemophilus influenzae*

III.8.1 Description de *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae est un bacille à Gram négatif anaérobie facultatif, immobile, non sporulé et polymorphe (coccobacille ou avec des filaments) qui appartient au genre *Haemophilus* de la famille des *Pasteurellaceae*. Le genre *Haemophilus* comprend une vingtaine d'espèces d'origine animale et humaine parmi lesquelles certaines sont uniquement pathogènes pour l'homme.

Haemophilus influenzae est principalement impliqué dans les infections respiratoires, notamment dans les infections communautaires de l'enfant de moins de 5 ans, et fréquemment retrouvé au cours de surinfections bronchopulmonaires.

C'est une bactérie dont la multiplication est extracellulaire et un hôte exclusif principalement des muqueuses des voies aériennes supérieures de l'homme.

En France, *Haemophilus influenzae* de sérotype b était, avant la vaccination, la première bactérie impliquée dans la survenue de méningites, d'épiglottites, d'infections cutanées et en deuxième position concernant les bactériémies occultes et les ostéoarthrites(120).

III.8.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré

Haemophilus influenzae peut conduire à la survenue de SGB, notamment de type axonal (AMAN). Son implication dans la survenue du SGB est controversée notamment en raison de la difficulté de mettre en évidence une infection récente par ce germe commensal des voies respiratoires.

On estime la fréquence des SGB secondaires à *Haemophilus influenzae* en Europe comme étant inférieure à 1 %, une étude japonaise rapporte, quant à elle, une fréquence de 13 % sur une série de 41 patients.

Dans cette étude, les patients présentaient un SGB de type axonal ainsi que des anticorps anti-gangliosides(121);(21).

III.8.3 Mécanisme moléculaire

Une étude japonaise a mis en évidence une souche particulière d'*Haemophilus influenzae* dont un épitope présente une homologie de structure avec un ganglioside GM1(122).

Cette homologie de structure serait à l'origine d'un phénomène de mimétisme moléculaire entre le ganglioside et l'épitope bactérien entraînant des lésions nerveuses(121) et aurait donc un rôle dans la survenue de SGB à la suite d'une infection par *Haemophilus influenzae* à l'image de la pathogénie liée à *C. jejuni*.

Toutefois, en comparaison aux SGB induits par *C. jejuni*, la récupération serait meilleure pour les SGB en lien avec *Haemophilus influenzae*(121).

III.9 Syndrome de Guillain-Barré et Influenzavirus

III.9.1 Description des Influenzavirus

La grippe est une infection respiratoire aiguë fébrile contagieuse se manifestant par des épidémies liées au virus A et B ou par des pandémies sporadiques liées au virus A.

La grippe saisonnière entraînerait chaque année dans le monde 3 à 5 millions de cas de maladies graves et 290 000 à 650 000 décès. Elle est responsable de décompensation de comorbidités.

Durant la saison 2017-2018 en France, la grippe a été à l'origine de 13 000 décès.

La plupart des infections grippales sont dues à des épidémies saisonnières de virus influenza A (H1N1 et H3N2) et B. En France, la période épidémique va de Décembre à Mars.

Les virus de la grippe sont des virus appartenant à la famille des *Orthomyxoviridae*. Ce sont des virus à ARN enveloppés et il existe 4 sous-types (A,B,C,D).

Les pandémies proviennent de l'introduction d'une nouvelle souche virale A à partir du réservoir animal par réassortiment génétique entre un virus aviaire et un virus humain (exemple du virus H5N1). Les différences de virulence et de transmissibilité résultent de la variabilité d'expression de glycoprotéines de surface du virus à savoir l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA).

Ces glycoprotéines sont la cible d'anticorps neutralisants dont la production est permise par la vaccination.

Le virus peut également évoluer par « glissements antigéniques » entraînant des modifications mineures des 2 glycoprotéines de surface à l'origine d'une part, de la mauvaise reconnaissance par le système immunitaire mais aussi de l'obligation d'adaptation annuelle du vaccin contre la grippe.

Le transmission s'effectue via les gouttelettes (atteignant les voies respiratoires hautes mais pas les poumons), l'aérosol (atteignant les voies respiratoires basses) et le contact d'objets ou de personnes contaminés par des sécrétions.

Une grippe simple est évoquée devant un syndrome grippal associant un syndrome infectieux brutal (fièvre, frissons, malaise), des signes respiratoires (rhinorrhée, éternuement, douleur pharyngée) et un syndrome algique avec céphalée, myalgies, arthralgies.

La grippe peut également être responsable de complications respiratoires (pneumopathies) et extra-respiratoires telles que des complications cardiaques ou encore neurologiques(123).

III.9.2 Lien avec le syndrome de Guillain-Barré

De nombreux arguments cliniques, épidémiologiques et virologiques sont en faveur d'une implication de l'infection par les virus influenza dans le déclenchement de certains SGB.

Un antécédent d'infection respiratoire est retrouvé chez près de 1/4 des patients atteints de SGB.

On note également une association temporelle entre le nombre de syndrome grippaux et de SGB.

Après l'étude de cas de SGB pour lesquels la recherche d'infection récente par *C. jejuni*, CMV, EBV, ou encore *Mycoplasma pneumoniae* était négative, on observe que ces cas de SGB sont plus fréquents en hiver et le plus souvent précédés par une infection respiratoire ou un syndrome grippal.

Une corrélation entre l'incidence mensuelle des cas de SGB sans étiologie et celles des cas de grippe clinique a été mise en évidence par la méthode des séries chronologiques du réseau sentinelle(124);(21).

III.9.3 Mécanismes moléculaires

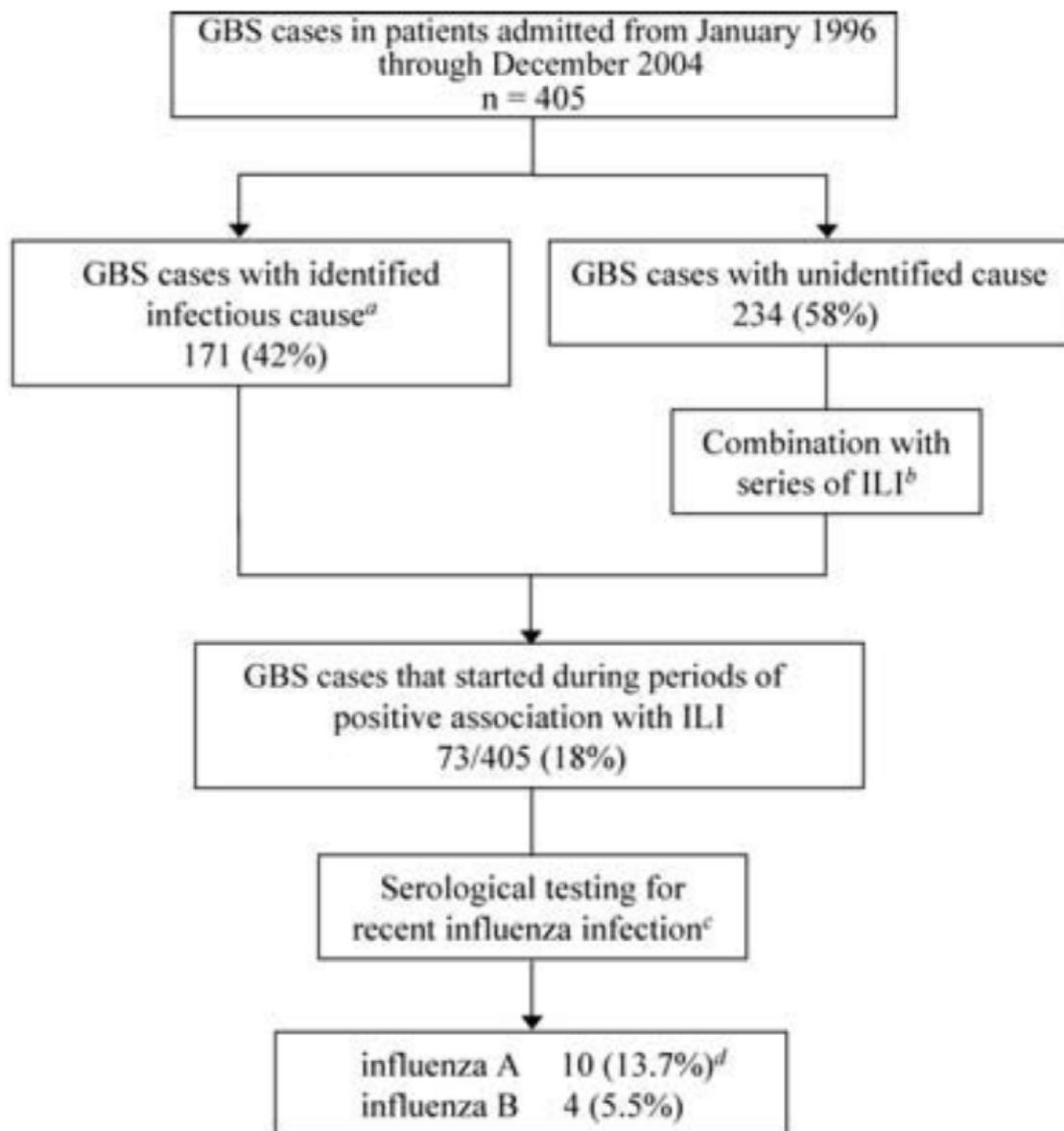
Une étude réalisée par le service de réanimation de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches a également montré un accroissement du risque de SGB lié à la grippe confirmée par analyse sérologique.

Parmi les 405 patients hospitalisés pour un SGB entre 1996 et 2004, 14 cas ont présenté un antécédent récent d'infection par le virus de la grippe A ou B confirmé sérologiquement (figure 31). En prenant en compte le nombre moyen de gripes diagnostiquées en Île de France ainsi que le pourcentage de SGB observés à Garches, l'incidence a été estimée à 4 à 7 cas de SGB liés à la grippe pour 100 000 sujets infectés par le virus(124);(125).

Les patients présentaient également des caractéristiques cliniques et biologiques différentes des cas de SGB associés à *C. jejuni*, notamment leur âge plutôt jeune et un tableau clinique de gravité inférieure puisque aucun cas de ventilation mécanique n'a été observé.

L'absence d'anticorps anti-gangliosides suggère un mécanisme physiopathologique différent des SGB faisant suite par exemple à une infection par *C. jejuni*(21).

Figure 31 : Antécédents de grippe A ou B dans les cas de SGB(124)



III.9.4 Étude de cas

Une étude écologique britannique réalisée sur une période allant de 1993 à 2002 a montré que le nombre d'hospitalisations pour SGB augmentait parallèlement au nombre de cas de grippe confirmées microbiologiquement(126).

D'autres études réalisées au Royaume-Uni ont également évalué l'association entre le virus de la grippe et la survenue de SGB.

Une étude cas-témoins a évalué l'odds ratio dans les 2 mois suivant une infection par le virus de la grippe à 18,64 (tableau 20) ce qui témoigne d'une association forte entre grippe et SGB(127).

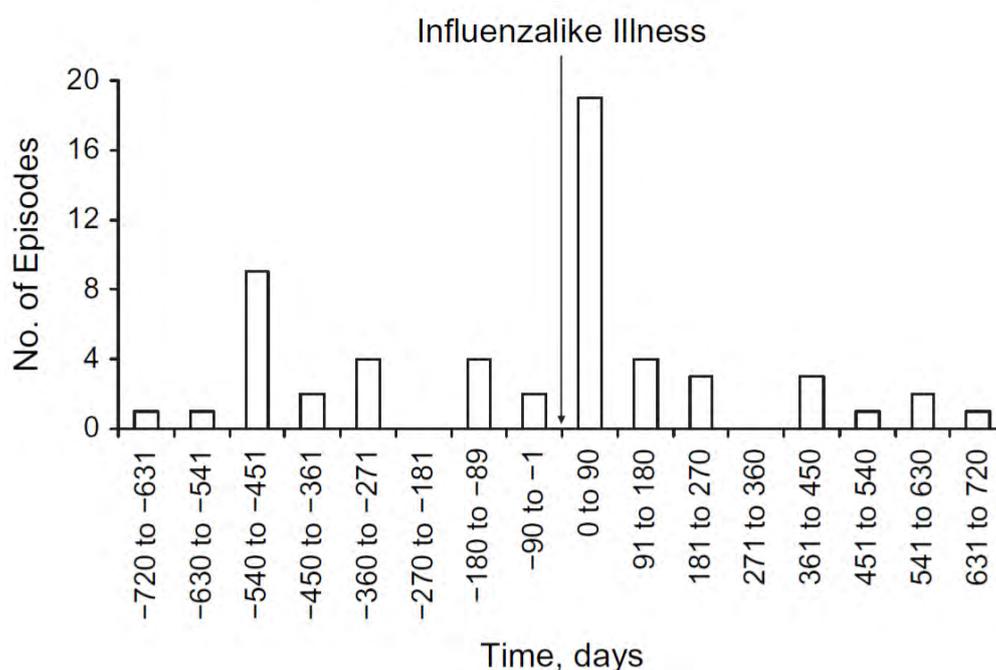
Tableau 20 : Répartition des antécédents infectieux dans des cas de SGB, base de données de recherche, Royaume-Uni 1991-2001(127)

Exposures	Cases (n = 553)		Controls = 5445		Matched OR	95% CI		p
	No. exposed	%	No. exposed	%		Lower	Upper	
<i>Campylobacter</i>	4	0.72	1	0.02	38.38	4.29	343.54	0.001
Epstein-Barr virus	2	0.36	1	0.02	20.00	1.81	220.56	0.014
Influenza-like illness	14	2.53	9	0.17	18.64	7.49	46.37	<0.001
Influenza vaccination	1	0.18	47	0.86	0.16	0.02	1.25	0.081
Polio vaccination	16	2.89	0	0.00	-	-*	-	
Infectious intestinal disease	13	2.35	18	0.33	7.26	3.52	14.99	<0.001
Acute respiratory infection	45	8.14	102	1.87	5.15	3.51	7.58	<0.001

*The exact conditional likelihood for was not estimable

Une étude de cohorte portant sur 775 cas de SGB entre 1990 et 2005 a mis en évidence un risque relatif de SGB significativement augmenté dans les 90 jours suivant une infection par le virus de la grippe (RR : 7,35), comme illustré sur la figure 32, ainsi que dans les 30 jours suivant cette infection (RR:16,64)(128).

Figure 32 : Répartition des cas de SGB dans des intervalles de 90 jours autour d'une infection par le virus de la grippe(128)



Dans ces deux dernières études (127);(128), l'infection par le virus de la grippe n'a pas été mise en évidence par microbiologie. Il faut donc prendre un certain recul quant à l'estimation du risque de SGB directement lié à la grippe.

Toutefois, même en l'absence de cette confirmation microbiologique, la forte augmentation observée de SGB est en faveur d'une association entre le virus de la grippe et la survenue de SGB(125).

Conclusion sur les Influenzavirus :

De nombreuses études épidémiologiques ont donc mis en évidence le rôle du virus de la grippe dans la survenue de SGB avec notamment un pic de ce syndrome en hiver.

Des cas de SGB ont également été enregistrés à la suite d'une vaccination contre la grippe mais l'incidence de ces cas de SGB faisant suite à la vaccination (1,03 cas par million de vaccinations) et nettement inférieure à l'incidence des SGB suite au virus influenza (17,2 cas par million d'hospitalisations avec grippe)(129);(123).

IV. Syndrome de Guillain-Barré et vaccination

L'immunisation vaccinale en tant que facteur déclenchant du SGB implique l'hypothèse d'un mécanisme immunopathologique sous-jacent.

De nombreux vaccins ont été mis en cause toutefois, le lien de causalité n'est pas évident à l'exception de quelques rares exemples.

Pour certains vaccins ayant fait l'objet d'importantes campagnes de vaccination comme la vaccination anti-tétanique, le vaccin contre la rougeole ou encore la fièvre jaune, la plupart des études réalisées visant à estimer leur implication dans la survenue du SGB ont permis d'écarter ce risque(21).

Concernant le vaccin antipoliomyélitique oral, certaines études finlandaises des années 1980 semblaient indiquer une association avec le SGB. Toutefois, de nouvelles études plus récentes indiquent plutôt l'absence de corrélation(130).

Les vaccins antirabiques initialement produits après inoculation intracérébrale de virus chez l'animal, ont été responsables de SGB. Il s'agissait d'une réaction immunitaire croisée due à des protéines issues de tissus cérébraux et retrouvées en très faible quantité dans le vaccin inactivé.

Les vaccins produits en culture cellulaire et utilisés actuellement ne posent a priori pas ce problème même si quelques cas ont été enregistrés(21).

Nous allons étudier l'impact de la vaccination antigrippale, de la vaccination contre le méningocoque ainsi que contre le papillomavirus dans la survenue de SGB.

IV.1 Vaccination antigrippale

L'implication de la vaccination antigrippale dans la survenue du SGB est revenue dans l'actualité lors de la pandémie de grippe A H1N1 en 2009.

Toutefois, le nombre de SGB survenus à la suite de cette campagne de vaccination s'est révélé être inférieur à celui théoriquement attendu. En effet, 9 SGB ont été notifiés et avec une incidence en France de ce syndrome estimée à 2,8 cas pour 100 000 personnes dans la population générale, avec 5,7 millions de personnes vaccinées, un nombre de 42 cas de SGB était attendu soit largement supérieur au nombre de cas enregistrés dans la période de temps observée(131).

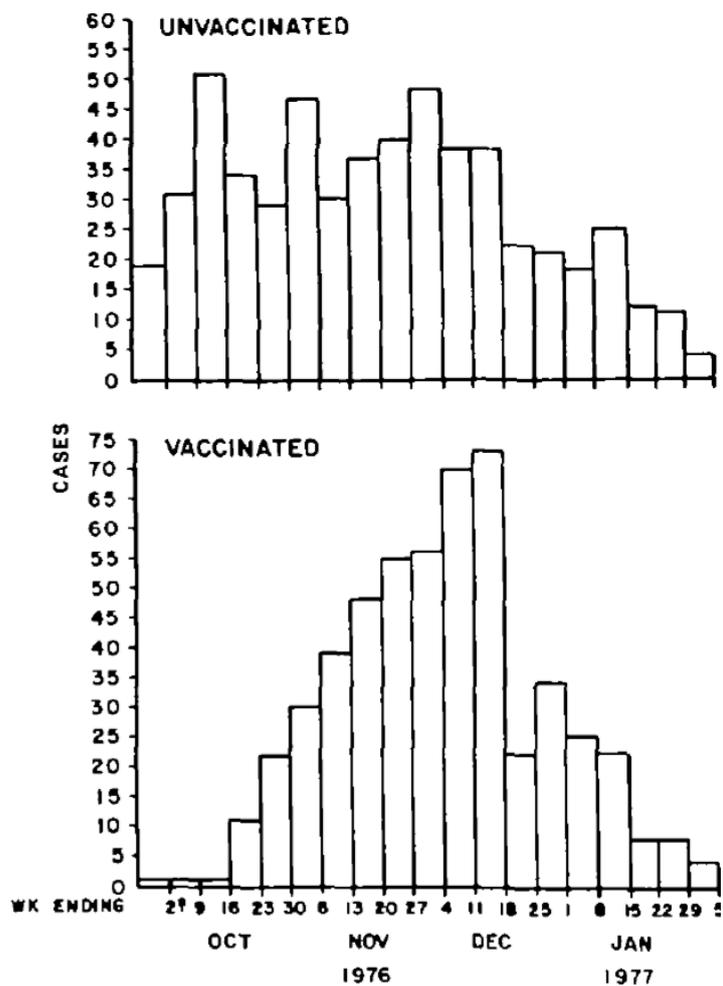
Nous allons étudier l'impact de campagnes de vaccination anti-grippale dans la survenue de cas de SGB.

Étude sur la campagne de vaccination contre la grippe A H1N1 aux États-Unis en 1976 :

Aux États-Unis en 1976, la crainte d'une pandémie causée par le virus porcine A/New Jersey/8/76 (H1N1) a donné lieu à une immense campagne de vaccination avec en quelques mois, la vaccination d'au moins 40 millions d'individus.

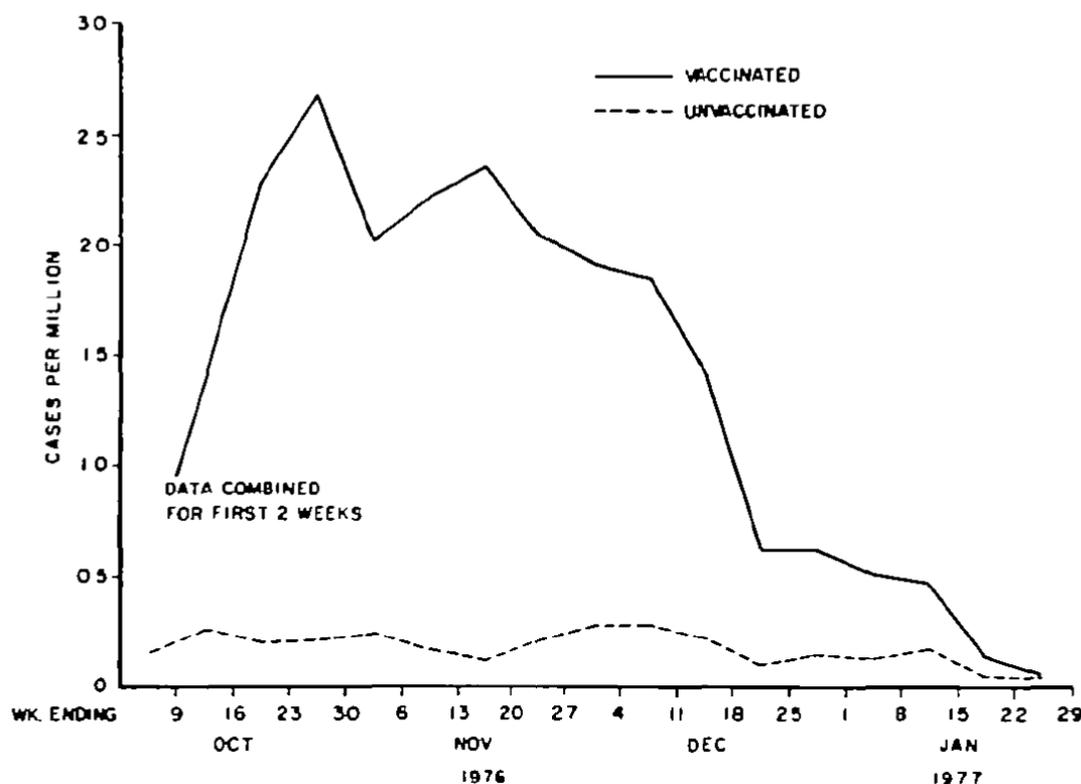
Suite au signalement d'un nombre inhabituel de cas de SGB parmi les sujets vaccinés, cette campagne a été immédiatement interrompue(132).

Figure 33 : Cas de survenue de SGB en fonction des semaines d'apparition et du statut vaccinal pour le virus grippal A/New Jersey, États-Unis, du 1^{er} Octobre 1976 au 31 Janvier 1977(132)



On peut observer une augmentation des cas de SGB survenant chez les personnes vaccinées en comparaison aux cas de SGB chez les non vaccinées (figure 33 et 34).

Figure 34 : Taux d'attaque du SGB chez les personnes vaccinées et non vaccinées âgées de plus de 17 ans, en fonction des semaines d'apparition. États-Unis (à l'exclusion de 12 États: Arkansas, Californie, Connecticut, Delaware, Floride, Géorgie, Missouri, Caroline du Nord, New Jersey, New York, Texas et Washington.), du 3 Octobre 1976 au 29 Janvier 1977(132)



L'étude rétrospective des 1098 patients ayant présenté un SGB sur la période allant d'Octobre 1976 à Janvier 1977 dans 50 États a révélé que 532 patients avaient été vaccinés au préalable contre le virus A/New Jersey/H1N1 avant la survenue des premiers symptômes du SGB.

Parmi les 45 millions de personnes vaccinées contre ce virus, au total, plus de 500 cas de SGB dont 25 décès ont été enregistrés.

Le risque relatif a été augmenté de façon significative chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés d'une part chez les plus de 17 ans avec dans les 6 semaines suivant la vaccination un $RR= 9,2 [8,2-10,3]$ et dans la population générale, également dans les 6 semaines suivant la vaccination un $RR= 7,6 [6,7-8,6]$.

L'incidence des SGB attribuables à cette vaccination a été évaluée dans les 10 premières semaines suivant la vaccination à environ 9,5 cas par million de vaccinations soit un risque attribuable d'environ 1 cas de SGB pour 100 000 personnes vaccinées(132).

Concernant les mécanismes physiopathologiques mis en jeu, une étude met en évidence l'induction d'une réponse anticorps de type anti-GM1 chez des souris immunisées par des vaccins grippaux comme le vaccin A/New Jersey/8/76(133).

L'hypothèse d'une possible contamination des vaccins par *C. jejuni*, du fait de leur mode de production sur culture d'œufs de poule embryonnés, avait été rejetée par les auteurs qui suggéraient que l'hémagglutinine virale pouvait être à l'origine d'une réponse anticorps anti-GM1.

Ces résultats n'ont cependant jamais été confirmés chez l'homme(21).

L'hypothèse d'une contamination par une salmonelle a également été évoquée.

Toutes ces données ont par la suite été évaluées par des comités d'experts et aucun n'a conclu qu'il existait de façon certaine une corrélation entre la survenue de ces cas de SGB observés en 1976 et la vaccination A/New Jersey/H1N1.

De plus, les données anamnestiques cliniques ou microbiologiques comme la recherche d'antécédents infectieux tel que le *C. jejuni* ou encore le virus grippal en lui même ne sont pas connues ce qui rend difficile l'interprétation des résultats(125).

Vaccins contre la grippe saisonnière :

Diverses études ont cherché par la suite à mettre en évidence ce lien entre la vaccination anti-grippale et la survenue de SGB.

Hormis 2 études témoignant d'un risque possible de l'ordre de 1 cas additionnel de SGB par million de vaccinés, les études publiées ne mettent pas évidence de lien significatif entre cette vaccination et la survenue d'un SGB(21).

Tableau 21 : Incidence relative de SGB après une vaccination antigrippale, Canada, Avril 1992 à Mars 2004(134)

Analysis	Risk Interval, wk*	GBS Cases During Risk Interval, No.	Control Interval, wk*	GBS Cases During Control Interval, No.	Relative Incidence (95% CI)
Primary	2-7	51	26-43	141	1.45 (1.05-1.99)
Secondary	2-7†	51	32-43	97	1.58 (1.12-2.21)
	2-7†	51	20-43	174	1.47 (1.07-2.00)
	2-9	65	18-41	144	1.35 (1.01-1.81)

Abbreviations: CI, confidence interval; GBS, Guillain-Barré syndrome.

*Risk and control intervals are expressed as the number of weeks after influenza vaccination.

†The control interval changed.

Au cours de cette étude canadienne portant sur l'impact des campagnes de vaccination allant de 1992 à 2004 en lien avec le nombre d'hospitalisations pour SGB, un risque relatif de 1,45 [1,05-1,99] a été mis en évidence dans les 2 à 7 semaines suivant la vaccination par rapport à une période de contrôle (tableau 21).

Cependant une deuxième analyse après l'introduction d'un programme de vaccination collective en Octobre 2000 n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative du nombre d'admissions hospitalières pour cas de SGB.

L'association temporelle entre vaccination et survenue de SGB n'a donc pas été observée(134).

Une autre étude réalisée aux États-Unis dans 4 États et sur 2 périodes (1992-1993 et 1993-1994) a mis en évidence un excès de risque chez les personnes vaccinées de 1 cas pour 1 000 000 environ avec un RR= 1,7 [1,0-2,8] (p=0,04). Les résultats sont présentés dans le tableau 22.

Tableau 22 : Risques relatifs globaux et ajustés de cas de SGB associés à la vaccination antigrippale selon la saison, le groupe d'âge et le sexe, États-Unis, 1992-1994(135)

SUBGROUP	VARIABLE CONTROLLED FOR	RR (95% CI)*	P VALUE
All patients	None	2.4 (1.5–3.8)	<0.001
All patients	Age group, season, sex	1.7 (1.0–2.8)	0.04
1992–1993 season	Age group, sex	2.0 (1.0–4.3)	0.07
1993–1994 season	Age group, sex	1.5 (0.8–2.9)	0.20
Age, 18–64 yr	Season, sex	1.8 (1.0–3.5)	0.07
Age, ≥65 yr	Season, sex	1.5 (0.7–3.3)	0.28
Male subjects	Age group, season	1.9 (1.0–3.7)	0.07
Female subjects	Age group, season	1.5 (0.7–3.1)	0.27

*RR denotes relative risk, and CI confidence interval.

Pour ces deux études (134),(135), les résultats sont juste à la limite des valeurs significatives.

De surcroît, certaines études suggèrent même un effet protecteur du vaccin vis-à-vis des SGB associés à l'infection par le virus grippal.

Tableau 23 : Incidence relative, intervalle de confiance à 95% et nombre de cas de SGB suivant une vaccination contre la grippe, le pneumocoque ou après une infection par le virus de la grippe. Royaume-Uni, 1990-2005(128)

Factor and Risk Period (Days)	RI ^a	95% CI	No. of Events
Influenza vaccination			
0–30	0.58	0.18, 1.86	3
31–60	0.39	0.10, 1.60	2
61–90	1.25	0.57, 2.73	7
0–90	0.76	0.41, 1.40	12
Pneumococcal vaccination			
0–90	0.61	0.08, 4.42	1
Influenzalike illness			
0–30	16.64	9.37, 29.54	15
31–60	4.70	1.70, 13.0	4
61–90	0		0
0–90	7.35	4.36, 12.38	19

Abbreviations: CI, confidence interval; RI, relative incidence.

^a Adjusted for age and calendar month.

Tableau 24 : Répartition des antécédents infectieux dans des cas de SGB, base de données de recherche : Royaume-Uni 1991-2001(127)

Exposures	Cases (n = 553)		Controls = 5445		Matched OR	95% CI		p
	No. exposed	%	No. exposed	%		Lower	Upper	
<i>Campylobacter</i>	4	0.72	1	0.02	38.38	4.29	343.54	0.001
Epstein-Barr virus	2	0.36	1	0.02	20.00	1.81	220.56	0.014
Influenza-like illness	14	2.53	9	0.17	18.64	7.49	46.37	<0.001
Influenza vaccination	1	0.18	47	0.86	0.16	0.02	1.25	0.081
Polio vaccination	16	2.89	0	0.00	–	–*	–	
Infectious intestinal disease	13	2.35	18	0.33	7.26	3.52	14.99	<0.001
Acute respiratory infection	45	8.14	102	1.87	5.15	3.51	7.58	<0.001

*The exact conditional likelihood for was not estimable

On observe pour ces deux études (tableaux 23 et 24), un risque inférieur concernant la vaccination anti-grippale en comparaison au virus de la grippe.

Une cohorte de patients étudiée à l'hôpital Raymond-Poincaré montre toutefois que certains cas de SGB pourraient être dus à une vaccination antérieure (tableau 25).

Tableau 25 : Cas de SGB potentiellement attribuables à une vaccination parmi les patients suivis dans le service de réanimation de l'hôpital Raymond-Poincaré (Garches) entre 1996 et 2006(21)

	Nombre de sujets vaccinés*	Nombre de sujets vaccinés sans autre étiologie**	Nombre de sujets vaccinés sans autre étiologie et sans prodromes***
Tous vaccins	16 (3,2 %)	10 (2,0 %)	7 (1,4 %)
Vaccin contre la grippe	7 (1,4 %)	4 (0,8 %)	2 (0,4 %)
Autre vaccin	9 (1,8 %)	6 (1,2 %)	5 (1,0 %)

* Au cours des 6 semaines ayant précédé le SGB.

** Parmi les 4 étiologies systématiquement recherchées : *C. jejuni*, CMV, EBV et *M. pneumoniae*.

*** Patients n'ayant présenté aucun syndrome grippal, ni signe d'infection respiratoire ou digestive au cours des 6 semaines ayant précédé le SGB.

Étude sur la survenue de SGB suite à la vaccination A H1N1 au Québec, automne 2009 :

Dans le but de contrôler une pandémie causée par le virus de l'influenza A H1N1, une campagne de vaccination de masse a été réalisée au Québec en automne 2009.

Le vaccin principalement utilisé au cours de cette campagne était un vaccin monovalent A (H1N1) inactivé adjuvanté AS03 (Arepanrix™, GlaxoSmithKline).

57 % de la population cible de cette région a été vacciné à la fin de cette campagne soit 4,4 millions de personnes.

Suite à la survenue de cas de SGB lors de la campagne de vaccination réalisée aux États-Unis en 1976, un mandat d'enquête épidémiologique a été donné dans l'objectif de détecter et d'analyser tout excès de risque lié à ce vaccin dans les semaines suivant son administration.

L'étude s'est déroulée du 13 Octobre 2009 au 31 Mars 2010 et durant cette période, le SGB a été mis sur la liste des maladies à déclaration obligatoire et un système de surveillance renforcée a été instauré avec l'obligation de déclarer tout nouveau cas de SGB indépendamment du statut vaccinal. Tous les patients hospitalisés au cours de cette période avec un diagnostic de SGB ont été enregistrés et le statut vaccinal de chaque cas a été recherché dans le registre provincial de vaccination contre le virus de l'influenza pandémique.

L'objectif principal de cette analyse était de vérifier s'il existait un risque accru de survenue de SGB dans les huit semaines suivant l'administration du vaccin A H1N1 et de calculer le nombre de cas attribuables par million de doses administrées. Deuxièmement, le but était d'estimer le risque selon différentes fenêtres d'exposition et en fonction de l'âge.

La première phase de l'étude a consisté en une surveillance prospective hebdomadaire des cas de SGB, les résultats ont montré une légère hausse du nombre de cas de SGB dans les semaines suivant les campagnes de vaccination. Toutefois, cette hausse n'a pas atteint les seuils d'alerte prédéfinis et était compatible avec une variation aléatoire et saisonnière du nombre de cas. De plus, les cas analysés durant cette première phase n'ont pas fait l'objet d'une validation systématique du diagnostic.

Lors de la deuxième phase de l'étude, les cas de SGB ont été recherchés à partir du fichier des hospitalisations (Med-Echo) et tous ont fait l'objet d'une validation suite à l'analyse de leur dossier médical (figure 35).

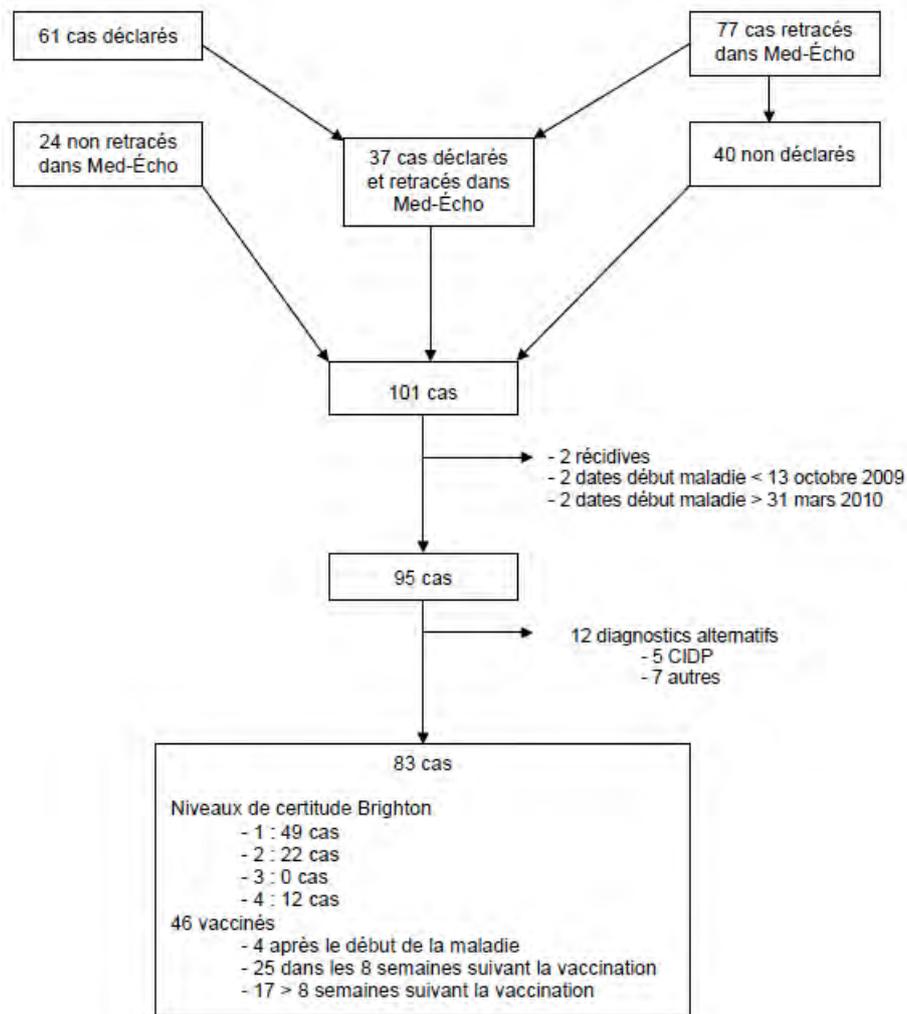
La période de risque a été définie comme débutant le jour de la vaccination et jusqu'à 55 jours soit 8 semaines après la 1ère dose.

Les taux d'incidence observés suite à la vaccination ont été comparés aux taux observés dans la population non exposée et différentes fenêtres de risques suivant la vaccination ont été analysées.

Au total, 83 cas de SGB répondant aux critères de sélection ont été enregistrés et 71 d'entre eux étaient de certitude diagnostique élevée selon les critères de la classification de Brighton (voir annexe).

46 des 83 patients inclus dans l'analyse avaient été vaccinés. Parmi eux, 4 l'ont été après le début de la maladie, 25 dans les 8 semaines avant le début des premiers symptômes du SGB et 17 plus de 8 semaines après le début de la maladie (figure 35)(136).

Figure 35 : Diagramme d'inclusion et d'exclusion des cas lors de l'étude(136)



Sur l'ensemble de la période d'étude, le taux d'incidence du SGB dans la population Québécoise âgée de 6 mois ou plus a été évalué à 2,29/100 000 personnes par an.

Une majorité des cas a été observée chez les vaccinés dans la période de 4 semaines suivant l'administration du vaccin.

La plupart des cas étaient de sexe masculin et avaient été hospitalisés. 7 cas ont présenté un SMF et 14 ont eu recours à une intubation trachéale.

4 cas âgés de 60 ans et plus sont décédés dont 3 ayant été vaccinés dans les 8 semaines précédant le début de la maladie(136).

Les caractéristiques des cas sont présentées dans le tableau 26.

Tableau 26 : Caractéristiques des cas de syndrome de Guillain-Barré confirmés selon l'exposition au vaccin H1N1, province de Québec, 13 Octobre 2009-31 Mars 2010(136)

Caractéristiques	Vaccinés dans les 8 semaines avant le début de la maladie				Total (n = 83) n (%)
	Oui (n = 25) n (%)	Non (n = 58)		Total non exposés (n = 58) n (%)	
		Vaccin reçu > 8 semaines avant (n = 17) n (%)	Pas de vaccin reçu avant (n = 41) n (%)		
Niveau de certitude diagnostique de Brighton					
Niveau 1	14 (56)	14 (82)	21 (51)	35 (60)	49 (59)
Niveau 2	6 (24)	2 (12)	14 (34)	16 (28)	22 (22)
Niveau 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Niveau 4	5 (20)	1 (6)	6 (15)	7 (12)	12 (12)
Résultats PL disponibles	21 (84)	15 (88)	34 (83)	49 (84)	70 (84)
- Protéines élevées	16 (76)	14 (93)	24 (71)	38 (78)	54 (77)
- GB < 50 cells/ μ l7	21 (100)	15 (100)	34 (100)	49 (100)	70 (100)
Analyses électrophysiologiques disponibles	24 (96)	16 (94)	34 (83)	50 (86)	74 (89)
- Signes compatibles	22 (96)	15 (94)	28 (82)	43 (90)	65 (92)
Symptômes concomitants					
- Paralysie faciale	7 (28)	7 (41)	9 (21)	16 (28)	23 (28)
- Dysarthrie/dysphasie	6 (24)	4 (24)	8 (20)	12 (21)	18 (22)
- Signes dysautonomiques	5 (20)	8 (47)	9 (22)	17 (29)	22 (27)
Évolution :					
Hospitalisation	23 (92)	16 (94)	41 (100)	57 (98)	80 (96)
Sévérité maximale :					
- Détresse respiratoire/intubation	5 (20)	2 (12)	7 (17)	9 (16)	14 (17)
- Marche impossible	8 (32)	6 (35)	7 (17)	13 (22)	21 (25)
- Marche avec aide	7 (28)	4 (23)	10 (24)	14 (24)	21 (25)
- Marche seul	5 (20)	5 (29)	15 (37)	20 (34)	25 (30)
- Non précisé	0 (0)	0 (0)	2 (5)	2 (3)	2 (2)
Décès documenté	3 (12)	1 (6)	0 (0)	1 (2)	4 (5)
Groupes d'âge (années)					
6 mois à 9 ans	0 (0)	4 (24)	0 (0)	4 (7)	4 (5)
10 à 29 ans	2 (8)	3 (18)	8 (20)	11 (19)	13 (16)
30 à 39 ans	3 (12)	0 (0)	5 (12)	5 (9)	8 (10)
40 à 49 ans	0 (0)	1 (6)	10 (24)	11 (19)	11 (13)
50 à 59 ans	6 (24)	3 (18)	7 (17)	10 (17)	16 (19)
60 à 69 ans	7 (28)	6 (35)	3 (7)	9 (16)	16 (19)
70 ans et plus	7 (28)	0 (0)	8 (20)	8 (14)	15 (18)
Sexe : masculin	19 (76)	11 (64)	27 (66)	38 (66)	57 (69)
Autres causes possibles documentées					
IVRS/SG	5 (20)	7 (41)	18 (44)	25 (43)	30 (36)
Gastroentérite	0 (0)	6 (35)	9 (22)	15 (26)	15 (18)
IVRS ou gastroentérite	5 (20)	11 (65)	25 (61)	36 (62)	41 (49)
Traumatisme	1 (4)	0 (0)	2 (5)	2 (3)	3 (4)

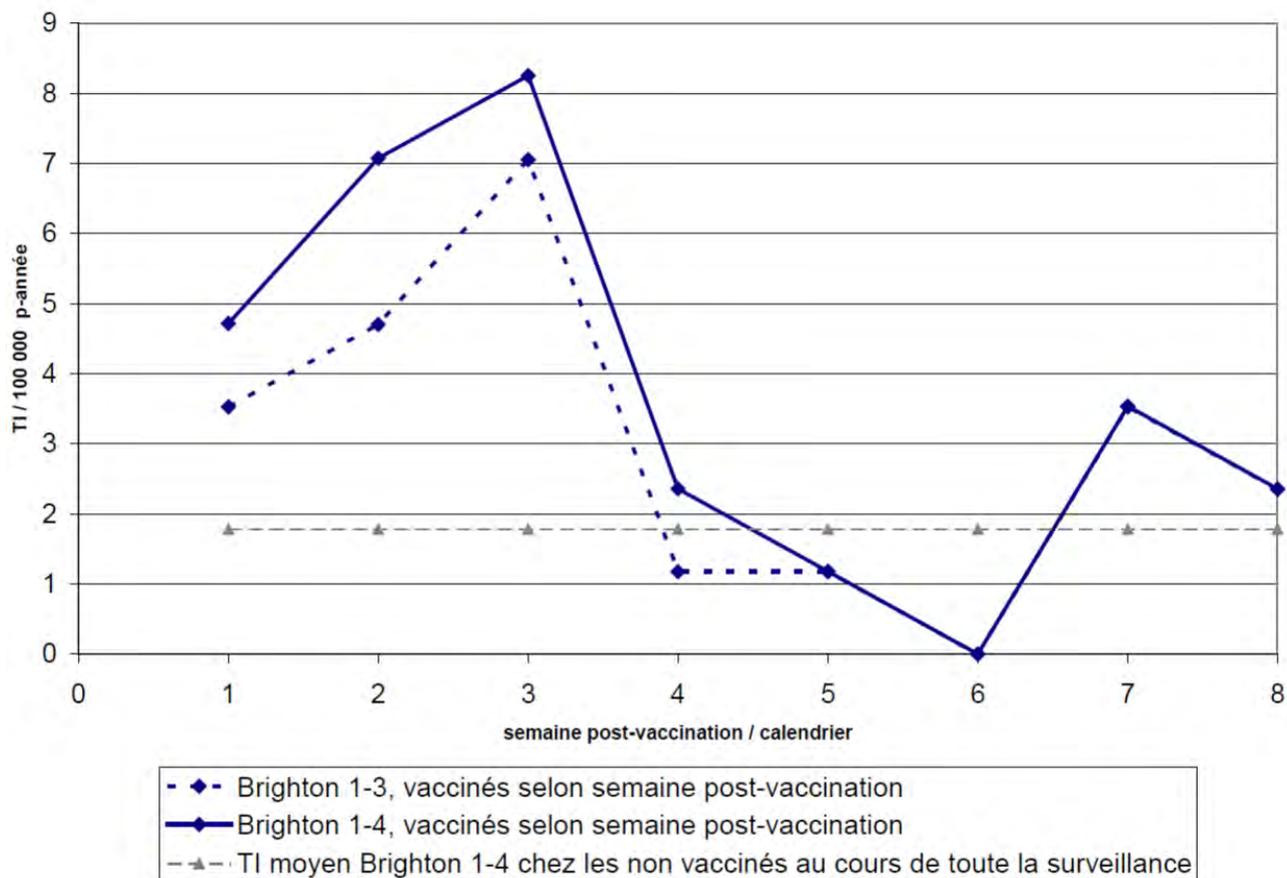
Dans les 8 semaines suivant la vaccination, 25 cas confirmés de SGB ont été observés.

En comparaison à l'incidence des SGB survenue dans la population des non exposés au vaccin, l'augmentation du risque de SGB durant la période de 4 semaines suivant l'administration du vaccin était statistiquement significative avec un RR=2,3 (IC=1,2 – 4,1, p=0,007).

En revanche, le risque n'était pas augmenté au cours des semaines 5 à 8, RR=1,0 (IC=0,4 – 2,3).

De plus, le risque s'est avéré être augmenté chez les personnes âgées de 50 ans et plus mais pas chez les sujets plus jeunes.

Figure 36 : Taux d'incidence hebdomadaire observé chez les vaccinés selon la semaine post-vaccination et chez les non vaccinés au cours de la surveillance(136)



Au cours des 4 semaines suivant la vaccination, le risque attribuable au vaccin adjuvanté pandémique était d'environ 2 cas / 1 000 000 de doses administrées.

Nombre de cas de SGB attribuables au vaccin pandémique par million de personnes vaccinées (tableau 27) :

- Au cours des 4 semaines suivant la vaccination : 1,8 (IC 95% : 0,6 – 2,4)
- Au cours des 8 semaines suivant la vaccination : 1,7 (IC 95 % : 0,2 – 2,8)

Tableau 27 : Taux d'incidence standardisés, risque relatif ajusté et nombre de cas attribuables par million de doses données, selon la fenêtre de risque et le niveau de certitude de Brighton(136)

Période de risque post-vaccination et niveau de certitude des cas inclus dans l'analyse	Taux d'incidence standardisé				RR*		Nombre de cas attribuables** /million de doses (IC 95 %)
	Exposés		Non exposés		RR (IC 95 %)	p	
	n	TI	n	TI			
Brighton 1-3							
Semaines 1-8	20	2,59			1,61 (0,96 - 2,70)	0,07	1,7 (-0,2 - 2,8)
Semaines 1-6	15	2,59			1,62 (0,91 - 2,88)	0,10	1,3 (-0,3 - 2,2)
Semaines 1-4	14	3,60	51	1,87	2,26 (1,24 - 4,09)	0,007	1,8 (0,6 - 2,4)
Semaines 5-8	6	1,59			1,00 (0,43 - 2,32)	0,99	0,0 (-1,8 - 0,8)
Brighton 1-4							
Semaines 1-8	25	3,44			1,80 (1,12 - 2,87)	0,02	2,5 (0,6 - 3,7)
Semaines 1-6	20	3,73			1,93 (1,16 - 3,21)	0,01	2,2 (0,6 - 3,1)
Semaines 1-4	19	5,30	58	2,14	2,75 (1,63 - 4,62)	< 0,001	2,7 (1,7 - 3,4)
Semaines 5-8	6	1,59			0,88 (0,38 - 2,04)	0,76	-0,2 (-2,2 - 0,7)

* RR : Risque relatif ajusté pour l'âge par régression de Poisson ajusté pour le sexe et l'âge en 5 catégories.

** Le nombre de cas attribuables est calculé en multipliant le nombre de cas observés par million de personnes vaccinées par (RR-1)/RR.

En se basant sur les études liées à la survenue de SGB au cours de la campagne de vaccination réalisée aux États-Unis en 1976, les auteurs ont considéré que la période à risque se situait dans les 8 semaines suivant la vaccination par le vaccin contre la contre grippe A (H1N1) pandémique (figure 36).

Cependant, les résultats montrent globalement une augmentation non statistiquement significative des cas de SGB durant cette période.

En effet, c'est au cours des 4 premières semaines suivant la vaccination qu'une augmentation statistiquement significative a été observée :

Concernant les cas de SGB de certitude diagnostique élevée (niveaux de certitude 1 à 3 selon les critères de Brighton), le risque relatif est estimé à 2,26 soit un risque attribuable de 1,8 cas de SGB par million de doses administrées.

En prenant en considération l'ensemble des cas de SGB (inclusion des cas de niveau de certitude 4, le risque relatif est légèrement plus élevé (RR=2,75) et le nombre de cas attribuables par million de doses est égal à 2,7.

En revanche, le risque n'est pas augmenté durant la période comprise entre la 5ème et la 8ème semaine après l'immunisation (tableau 27).

Malgré le fait que le risque de survenue de SGB suite à l'administration du vaccin « Swine » durant la campagne réalisée en 1976 aux États-Unis ait été 3 à 4 fois plus élevé que le risque estimé au Québec, la courbe d'augmentation du risque avait une allure similaire avec un risque accru se situant essentiellement au cours des 4 premières semaines et un risque excédentaire minime au-delà.

Des études ont montré qu'il pourrait s'agir d'un effet générique des vaccins H1N1 et non pas lié à un effet spécifique de l'adjuvant, notamment ici l'adjuvant AS03.

Le risque a été observé uniquement chez les personnes âgées de 50 ans ou plus et le fait de ne pas avoir observé de risque associé à la vaccination chez les jeunes peut être réel ou alors dû à un manque de puissance pour le documenter.

Il est à noter que la campagne de vaccination d'automne 2009 a été initiée alors que la seconde vague de virus influenza H1N1 atteignait son pic. En effet, la circulation du virus a atteint son maximum au cours de la première semaine de Novembre soit 2 à 3 semaines avant le pic d'administration de vaccins qui a eu lieu entre le 16 Novembre et le 6 Décembre.

Or, de nombreuses études comme présenté en amont dans cette thèse ont suggéré qu'une infection par le virus de l'influenza pourrait être à l'origine de la survenue de SGB.

Ceci pourrait donc entraîner une certaine confusion dans l'analyse du risque de survenue de SGB lié à la vaccination mais cependant, il n'a pas été observé d'agrégat de cas de SGB, parmi les personnes non exposées au vaccin et ayant pu contracter le virus de l'influenza, comme on l'a observé parmi les personnes vaccinées.

La recherche d'antécédents infectieux n'a pas été réalisée de façon systématique chez les cas de SGB par les neurologues mais uniquement par consultation des antécédents immédiats rapportés dans les dossiers médicaux.

En conclusion, lors de cette campagne de vaccination de 2009, il semble y avoir eu un risque accru et significatif de SGB essentiellement au cours des 4 semaines ayant suivi la vaccination avec un risque attribuable au vaccin d'environ 2 cas par million de doses administrées.

Le vaccin contre le H1N1 a été très efficace contre les infections ainsi qu'en prévention des complications en lien avec le virus de la grippe. De surcroît, les bénéfices de la vaccination contre le virus pandémique ont sûrement été bien plus importants que les risques potentiels(136).

Étude sur la vaccination antigrippale et le risque de SGB (données du système national des données de santé 2010-2014), France :

Plus de 5 millions de personnes sont vaccinées chaque année en France contre la grippe dans le cadre de la campagne de vaccination de l'assurance maladie. L'objectif de cette étude est d'évaluer le risque de SGB faisant suite à cette vaccination antigrippale en France.

Les cas de SGB survenus en France métropolitaine entre le 1^{er} Septembre et le 31 Mars des années 2010 à 2014 ont été relevés à partir du Système National des Données de Santé (SNDS).

La méthode d'analyse utilisée dans cette étude est celle des séries de cas ou « self controlled case series ».

L'incidence des SGB survenant lors de la période à risque après la vaccination soit de J1 à J42 a été comparée à l'incidence de la période de contrôle (J43 – 31 Mars).

Les facteurs de risque dépendant du temps, de la saisonnalité et des infections aiguës médicalisées ont été pris en considération.

3523 patients hospitalisés pour SGB ont été inclus dans l'analyse. Parmi eux, 527 étaient vaccinés contre la grippe et 140 patients ont développé un SGB dans les 42 jours suivant la vaccination.

Dans les 42 jours suivant la vaccination antigrippale, le risque brut de développer un SGB ne s'est pas avéré être significativement augmenté d'après les résultats de l'étude (RR=1,02 ; IC 95 % (0,83-1,25) ; p=0,85).

Cependant, le risque de SGB s'est avéré être multiplié par 4 après une infection aiguë respiratoire (RR=3,89 ; IC 95 % (3,52-4,30 ; $p < 0,0001$) ou encore gastro-intestinale (RR=3,64 ; IC 95 % (3,01-4,40) ; $p < 0,0001$).

Dans cette étude, aucun lien entre vaccination antigrippale et SGB n'a été mis en évidence dans les 42 jours suivant la vaccination d'après les données du SNDS(137).

Conclusion sur la vaccination antigrippale :

Les études disponibles permettent difficilement d'appréhender une association franche entre la vaccination antigrippale et la survenue de SGB.

Toutes ces études ont en effet été réalisées dans des contextes épidémiques ou de vaccination différents avec des méthodes d'analyse variées (cohortes, cas-témoins, séries de cas etc.).

Les données exprimées en risques relatif, odds-ratio, risque attribuable etc. rendent difficile toute tentative de comparaison.

D'après les données disponibles, il s'avère qu'aucune relation causale ne peut être établie à ce jour entre la vaccination antigrippale et la survenue de SGB.

L'excès de risque de SGB au décours d'une vaccination antigrippale saisonnière est très faible et même nul dans certaines études, de surcroît, la grippe en elle-même doit être considérée comme un facteur de risque potentiel de survenue de SGB(125).

En effet, la vaccination antigrippale peut réduire le risque de développer un SGB à la suite d'une infection par le virus grippal lui même.

Il n'existe d'ailleurs aucune contre indication d'une vaccination contre le virus de la grippe chez les personnes ayant déjà eu un SGB, hormis peut être chez des patients ayant été atteints par ce syndrome dans les 3 mois précédant la vaccination(55).

Un comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale a été créé par l'OMS afin de traiter les problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale(138).

IV.2 Vaccination contre le Méningocoque

Les infections invasives à méningocoque sont des infections graves et transmissibles se manifestant principalement sous formes de méningites ou de méningococcémies. Le purpura fulminans étant la manifestation la plus sévère.

L'incidence en France serait de 0,89 pour 100 000 habitants selon le Bulletin épidémiologique hebdomadaire.

La prévention par la vaccination est le moyen le plus efficace pour le contrôle à long terme de cette affection. Le principe de cette vaccination repose sur l'utilisation du polysaccharide de paroi spécifique de groupe. Ces polysaccharides conduisent en 5 à 7 jours à la formation d'anticorps bactéricides protecteurs et spécifiques de groupe. La durée de la protection est égale à au moins 3 ans(139).

Le Center for Disease Control a rapporté en 2006 concernant le vaccin contre le méningocoque, la possibilité de 1 cas additionnel de SGB par million de vaccinations. Une étude canadienne analysant rétrospectivement des cas de SGB sur une période de 20 ans n'a pas mis en évidence de lien entre cette vaccination contre le méningocoque et les cas de SGB(140).

Les cas de SGB, observés ou attendus, parmi les personnes vaccinées sont représentés dans le tableau 28.

Tableau 28 : Cas de SGB, observés ou attendus, suivant l'administration d'une première dose de vaccin conjugué contre le méningocoque C dans la province du Québec au Canada(140)

Diagnostic confirmation ^a	Up to 8 weeks after vaccination		Up to 6 weeks after vaccination	
	No. of cases observed/no. of cases expected	Ratio (95% CI)	No. of cases observed/no. of cases expected	Ratio (95% CI)
Confirmed, probable, and possible cases	2 ^b /3.1	0.65 (0.01–2.41)	1 ^c /2.5	0.40 (0.02–2.21)
Confirmed and probable cases	1 ^d /2.8	0.36 (0.02–2.07)	0/2.2	0.00 (0.00–1.56)

^a Confirmed, level 1a, typical clinical features with positive electromyogram and positive spinal tap; probable, level 1b, 2a, 2b or 3, typical clinical features and no alternative diagnosis (positive electromyogram or positive spinal tap may be present); possible, incomplete typical clinical features and no alternative diagnosis.

^b One probable and 1 possible.

^c One possible.

^d One probable.

On peut noter que les cas observés de SGB au cours de cette étude sont inférieurs dans toutes les situations à ceux attendus et que la valeur 1 est comprise dans chaque intervalle de confiance à 95 % donc non significatif.

Étude de survenue de SGB en lien avec un vaccin méningococcique : Menveo®

Le Menveo® est un vaccin conjugué quadrivalent utilisé contre le méningocoque approuvé par l'agence européenne du médicament en Mars 2010.

Il contient les quatre polysaccharides capsulaires de *Neisseria meningitidis* : A, C, W135 et Y, chacun conjugué à la toxine diphtérique mutante, CRM197.

Ce vaccin Menveo® est indiqué dans l'immunisation active des enfants à partir de l'âge de 2 ans ainsi que des adolescents et des adultes à risque pouvant être potentiellement exposé à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W et Y, afin de prévenir la maladie invasive(139).

Des cas de complications neurologiques ont été enregistrées depuis l'autorisation de mise sur le marché de ce vaccin(141).

Cette étude rapporte le cas d'une patiente ayant développé une polyradiculonévrite aiguë imputable à ce vaccin :

Une femme de 58 ans, suivie pour ostéoporose sans autres antécédents médicaux particulier, fut hospitalisée pour lourdeur ascendante des membres inférieurs avec réaction inflammatoire et adénopathie cervicale. 15 jours auparavant, cette patiente a reçu une vaccination par Menveo®.

La veille de son hospitalisation, cette patiente a décrit une impotence fonctionnelle des membres inférieurs d'installation aiguë avec des paresthésies.

Hormis une progression ascendante du déficit moteur, l'évolution n'a pas engendré de troubles sphinctériens ni de troubles de la déglutition ni d'atteinte de la fonction respiratoire ou encore d'atteinte des nerfs crâniens.

La patiente a rapporté des rachialgies diffuses précédant le tableau clinique sans autres signes extra-neurologiques.

L'examen neurologique a révélé la présence d'une paraparésie flasque aréflexique, la patiente était consciente avec une nuque souple mais la marche ainsi que la station debout se sont avérées être impossibles. Le déficit moteur était évalué à 3/5 au niveau des membres inférieurs particulièrement en proximal avec une hypotonie des extrémités. Toutefois, la coordination et les fonctions supérieures étaient conservées.

Hormis une réaction inflammatoire au niveau du site d'injection du vaccin, le reste de l'examen somatique était normal. La ponction lombaire a mis en évidence une dissociation albumino-cytologique avec élévation isolée de la protéinorachie à 1,10 g/L sans réaction cellulaire.

Le reste du bilan biologique était normal en dehors d'une hyperleucocytose et d'une CRP à 12,8 mg/L. Le bilan infectieux était également sans particularité. L'ENMG était en faveur d'une polyradiculonévrite aiguë à prédominance motrice axonale.

Un diagnostic de SGB avec signes d'extension vers le SNC a été posé dans les suites d'une administration du vaccin Menveo®.

La patiente a reçu un traitement à base d'IgIV à une dose de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours associé à une vitaminothérapie et un traitement symptomatique par Gabapentine. Une rééducation fonctionnelle a également été mise en place.

L'évolution a été favorable avec une amélioration clinique du déficit sensitivo-moteur et une récupération de la marche. Après 21 jours d'hospitalisation, la patiente est sortie de l'hôpital(139).

Afin d'évaluer un lien de causalité entre la vaccination par le Menveo® et la survenue de SGB, l'imputabilité extrinsèque et intrinsèque a été calculée.

Chez la patiente de cette étude, le score d'imputabilité du vaccin est d'une chronologie plausible C2 ainsi que d'une sémiologie probable S2 ce qui permet de conclure à une imputabilité intrinsèque de score I3 soit vraisemblable.

Le score de l'imputabilité extrinsèque est de niveau B2(139).

Afin de fournir des informations supplémentaires sur l'innocuité après homologation, une étude aux États-Unis a examiné les rapports présentés au « Vaccine Adverse Event Reporting System » (VAERS) chez les sujets ayant reçu une administration de Menveo® sur une période allant du 1^{er} Janvier 2010 au 31 Décembre 2015.

8,2 millions de doses de ce vaccin ont été distribuées au cours de cette période et les principaux effets indésirables enregistrés sont des réactions au point d'injection, une irritabilité, de la fièvre,

des maux de tête, des nausées et une somnolence. 4 cas de SGB ont également été rapportés parmi ces EI(141).

Ces EI sont résumés dans le tableau 29.

Tableau 29 : Problèmes médicaux concernant 67 cas graves faisant suite à la vaccination par Menveo®, VAERS 2010-2015 (141)

Medical Conditions	Total = 67 n (%)		
<i>Nervous system disorders</i>	16 (23.9)	<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	4 (6.0)
Guillain-Barré Syndrome	4	Fibromyalgia	1
Seizure	4	Juvenile idiopathic arthritis	1
Intracranial hypertension	2	Muscular weakness	1
Acute disseminated encephalomyelitis	1	Pyomyositis	1
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy	1	<i>Psychiatric disorders</i>	4 (6.0)
Hypotonia/motor delay	1	Abnormal behavior	2
Migraine without aura combined with orthostatic hypotension	1	Major depression	1
Neuromyopathy	1	Psychogenic seizure	1
Polyneuritis	1	<i>Gastrointestinal disorders</i>	3 (4.5)
<i>Immune system disorders</i>	10 (14.9)	Abdominal pain	1
Anaphylaxis	7	Intestinal obstruction	1
Allergic reaction	2	Irritable bowel syndrome	1
Drug eruption	1	<i>Neoplasms benign, malignant and unspecified</i>	2 (3.0)
<i>Cardiac disorders</i>	7 (10.4)	Glioma	1
Vasovagal syncope	5	Osteosarcoma	1
Myocarditis and pericarditis	1	<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	1 (1.5)
Postural orthostatic tachycardia syndrome	1	Idiopathic thrombocytopenic purpura	1
<i>Infections and infestations</i>	6 (9.0)	<i>Endocrine disorders</i>	1 (1.5)
Appendicitis	1	Hyperthyroidism	1
Headache	1	<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>	1 (1.5)
Streptococcal pneumonia	1	Inadvertent exposure to vaccine ^c	1
Viral meningitis	1	<i>Vascular disorders</i>	1 (1.5)
Multiple symptoms ^a	2	Kawasaki's disease	1
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	6 (9.0)		
Cellulitis	4		
Erythema multiforme	1		
Steven Johnson syndrome	1		
<i>General disorders and administration site conditions</i>	5 (7.5)		
Injection site reaction	3		
Multiple symptoms ^b	2		

^a One report of fever of unknown origin accompanied by headache, neck pain and gastritis; one report of fever accompanied by headache.

^b One report of headache accompanied by dizziness, fatigue and fever; one report of diarrhea, itching (at injection site), nose bleed, somnolence and upset stomach.

^c Although report noted that no adverse event was reported following the administration error, the report was classified as serious due to a later hospitalization.

La survenue de SGB faisant suite à cette vaccination est un phénomène rare et l'immunisation vaccinale en tant que facteur déclenchant d'un SGB implique l'hypothèse d'un mécanisme immunopathologique sous-jacent.

Des données de pharmacovigilance concernant un autre vaccin anti-méningococcique conjugué tétravalent le Menactra®, ont mis en évidence un risque potentiellement augmenté de contracter un SGB après la vaccination.

Plus de 12 millions de doses ont été distribuées aux États-Unis et 19 cas de SGB survenant dans les 6 semaines suivant la vaccination ont été enregistrés au 30 Avril 2007(142).

A l'inverse du Menactra®, il n'existe actuellement aucune donnée permettant d'évaluer le risque potentiel de développer un SGB après une vaccination par le Menveo®(139).

IV.3 Vaccination contre le Papillomavirus

L'infection à papillomavirus (HPV) fait partie des 3 principales infections sexuellement transmissibles (IST) concernant la population générale. Il s'agit de la première cause d'IST d'origine virale.

On compte une centaine de papillomavirus connus dont 40 sont à tropisme génital préférentiel et une quinzaine étant associés à des cancers. On parle de HPV à « haut risque oncogène ».

Parmi les HPV oncogènes, les types 16 et 18 sont les plus fréquents.

En France, la vaccination est recommandée pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans ainsi qu'en rattrapage chez les filles âgées de 15 à 19 ans révolus, dans l'année suivant les premiers rapports sexuels au plus tard. Un schéma à deux doses a été retenu pour les jeunes filles de 11-13 ans concernant le Gardasil® et de 11-14 ans concernant le Cervarix®.

Le Gardasil® est un vaccin quadrivalent dirigé contre le virus HPV de types 6, 11, 16 et 18 et commercialisé en France depuis Novembre 2006. Le Cervarix® est un vaccin bivalent (HPV de types 16 et 18) commercialisé depuis Mars 2008.

Ces deux vaccins sont utilisés contre les infections dues à certains HPV à haut risque oncogène.

Ils étaient initialement indiqués en prévention des lésions génitales précancéreuses du col de l'utérus, du vagin et de la vulve et pour le Gardasil®, des verrues génitales causées par certaines infections dues aux papillomavirus humains.

L'ANSM a réalisé une étude pharmacoépidémiologique datant du 2 Septembre 2015, concernant la vaccination contre le papillomavirus et le potentiel risque de survenue de maladies auto-immunes. Cette étude a été réalisée dans le cadre des missions de surveillance du médicament et des produits de santé, en lien avec la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés).

L'objectif de cette étude est de fournir des informations sur la sécurité d'utilisation de la vaccination anti-HPV, elle s'est basée sur l'analyse de données médico-administratives françaises et représente l'un des éléments du dispositif de surveillance nationale et internationale de cette vaccination, en complément du plan de gestion des risques et du suivi national de pharmacovigilance.

La recherche d'une association entre la vaccination anti-HPV et la survenue de maladie auto-immune sur une cohorte de jeunes filles constituait l'objectif principal de l'étude.

Il s'agissait d'une étude observationnelle longitudinale de type « exposées au vaccin anti-HPV », en comparaison aux « non exposées » parmi des jeunes filles âgées de 13 à 16 ans entre 2008 et 2012. Ces jeunes filles devaient avoir eu au moins un recours aux soins dans les 2 ans précédant l'inclusion et ne pas avoir reçu de vaccination anti-HPV avant leur inclusion. De plus, afin d'être incluses dans la cohorte, ces filles ne devaient pas avoir d'antécédents médicaux de maladie auto-immune.

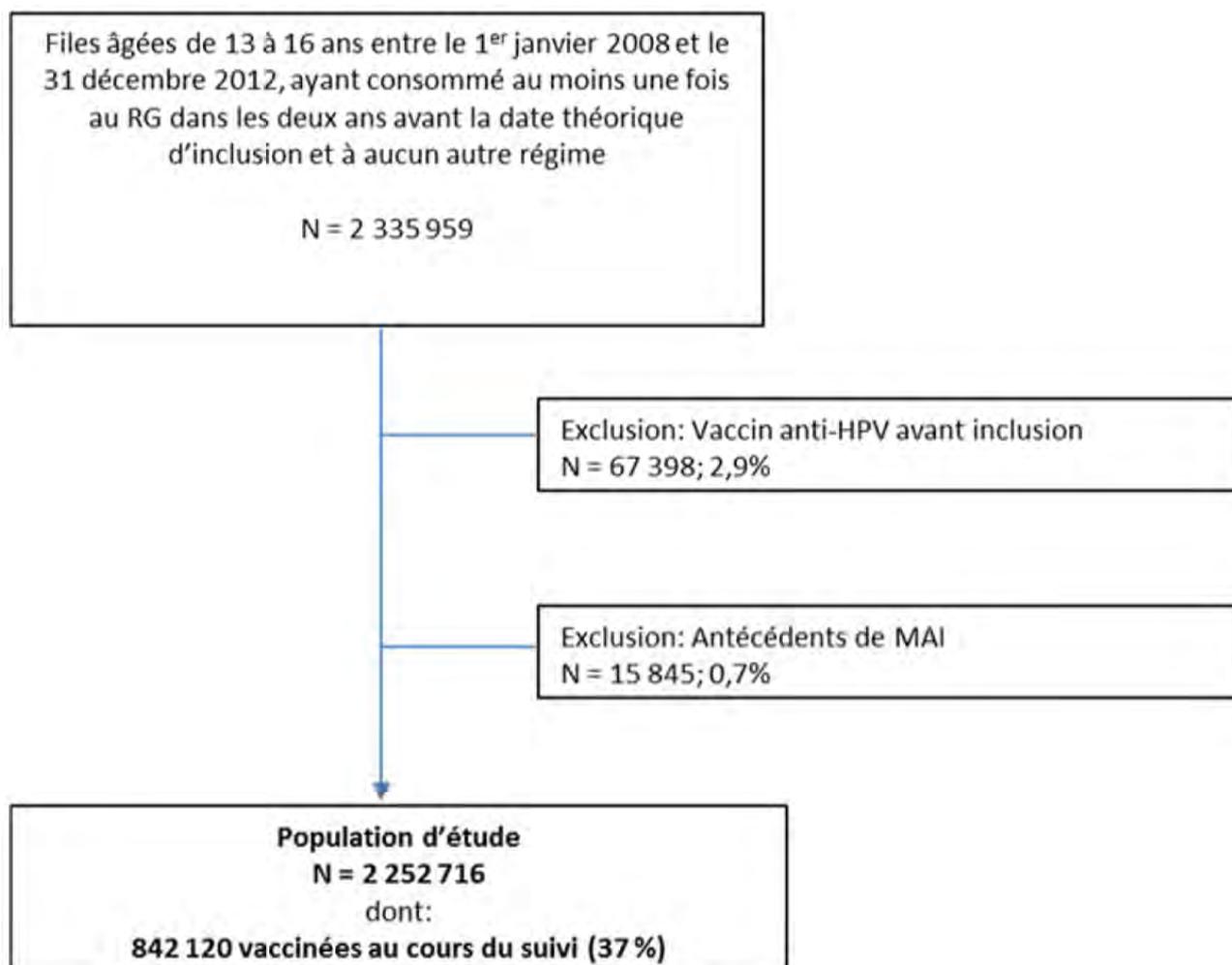
Ces filles ont été suivies du 1^{er} Janvier 2008 jusqu'au 31 Décembre 2013.

La cohorte était constituée de 2 256 716 filles ayant répondu aux critères d'inclusion (figure 37), l'âge moyen était de 13,5 ans au début du suivi(143).

Environ 33% des filles (n= 842 120) ont été vaccinées au cours de cette étude dont 93 % par le vaccin Gardasil® et 7% par le Cervarix®.

La durée de suivi était de 25,3 mois en moyenne pour les non vaccinées et de 19,8 mois pour les vaccinées.

Figure 37 : Différentes étapes de sélection de la population d'étude(143)



Au cours du suivi de cette étude, 3 974 cas de maladies auto-immunes ont été identifiés au total dont 2 978 cas chez les non vaccinées et 996 chez les vaccinées.

L'âge moyen de survenue de l'ensemble de ces événements était de 15 ans au moment du diagnostic, sans grande différence en fonction des différentes pathologies d'intérêt.

En revanche, les taux d'incidence bruts étaient très hétérogènes selon les pathologies considérées.

Parmi les principaux événements remarquables au cours de ce suivi, 14 maladies pouvant être en lien avec un processus auto-immun ont été retenues par le comité scientifique de l'étude.

Ces maladies ont été identifiées à partir des données d'hospitalisation, d'ALD ou de remboursement de certains médicaments et incluaient des affections neurologiques comme par exemple le SGB.

Des affections rhumatologiques, hématologiques, endocriniennes et gastro-intestinales ont également été observées (tableau 30)(143).

Tableau 30 : Description des cas incidents par événement d'intérêt(143)

	Evènements					Taux d'incidence brut (/100 000 PA)
	N	Origine du cas			Âge moyen au diagnostic	
		PMSI (+/- ALD)	Médec	ALD seule		
Affections démyélinisantes du SNC	301	67%	8%	25%	15,3	4,9
Syndrome de Guillain Barré	40	100%	-		15,1	0,7
Lupus cutané ou systémique	184	78%	-	22%	15,1	3,0
Sclérodermie localisée ou systémique	55	80%	-	20%	15,1	0,9
Vascularites	289	64%	-	36%	14,9	4,7
Polyarthrite rhumatoïde ou Arthrites juvéniles	407	53%	-	47%	15,0	6,6
Myosite ou Polymyosite ou Dermatomyosite	51	82%	-	18%	15,3	0,8
Syndrome de Gougerot-Sjögren	18	78%	-	22%	15,2	0,3
Purpura thrombopénique immunologique	205	97%	-	3%	15,0	3,3
Mal. Inflamm. chroniques de l'intestin	940	62%	-	38%	15,2	15,3
Maladie coeliaque	188	48%	-	52%	14,9	3,1
Diabète de type 1	801	-	100%		14,7	13,0
Thyroïdites	359	75%	-	25%	15,0	5,8
Pancréatites	258	100%	-		15,2	4,2
Tout évènement d'intérêt	3974				15,0	64,8

En prenant en considération de façon globale l'ensemble des événements indésirables confondus (tout événement d'intérêt), l'analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque chez les jeunes filles vaccinées par rapport aux non vaccinées : Hazard Ratio ajusté, HRa : 1,07 [intervalle de confiance à 95%, IC 95% : 0,99-1,16].

En revanche, une association statistiquement significative avec le vaccin anti-HPV a été mise en évidence concernant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) avec un HRa: 1,19 [IC95% : 1,02-1,39] et le SGB (HRa : 4,00 [IC95% : 1,84-8,69]) comme présenté dans le tableau 31.

Tableau 31 : Analyse du risque par pathologie suite à une vaccination anti-HPV(143)

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée ³				Analyse multivariée ⁴			
	N	Incidence standardisée ¹	N	Incidence standardisée ¹	HR ²	IC inf	IC sup	p	HR ²	IC inf	IC sup	p
Affections démyélinisantes du SNC	219	5,8	82	5,9	0,98	0,75	1,29	0,89	1,05	0,79	1,40	0,72
Syndrome de Guillain Barré	21	0,4	19	1,4	3,62	1,73	7,59	<0,001	4,00	1,84	8,69	<0,001
Lupus cutané ou systémique	139	3,4	45	3,2	0,97	0,67	1,39	0,87	1,02	0,70	1,48	0,93
Sclérodermie localisée ou systémique	44	1,1	11	0,8	0,70	0,35	1,39	0,31	0,69	0,34	1,42	0,32
Vascularites	220	4,8	69	5,0	1,07	0,80	1,44	0,64	1,05	0,77	1,43	0,75
Polyarthrite rhumatoïde ou Arthrites juvéniles	308	6,7	99	7,1	1,07	0,84	1,37	0,58	0,98	0,75	1,26	0,86
Myosite ou Polymyosite ou Dermatomyosite	36	1,1	15	1,1	1,04	0,55	1,96	0,91	0,82	0,42	1,59	0,56
Syndrome de Gougerot-Sjögren	13	0,3	5	0,4	1,08	0,35	3,27	0,90	1,00	0,31	3,20	0,99
Purpura thrombopénique immunologique	168	3,7	37	2,7	0,68	0,46	0,99	0,044	0,72	0,49	1,07	0,11
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	647	16,9	293	21,0	1,27	1,09	1,47	0,002	1,19	1,02	1,39	0,032
Maladie coeliaque	148	3,2	40	2,9	0,97	0,66	1,42	0,88	0,87	0,58	1,29	0,48
Diabète de type 1	652	11,5	149	10,7	0,95	0,79	1,16	0,64	1,08	0,88	1,32	0,45
Thyroïdites	272	5,8	87	6,2	1,08	0,83	1,40	0,58	1,05	0,79	1,38	0,75
Pancréatites	190	4,8	68	4,9	0,96	0,71	1,29	0,80	0,85	0,63	1,16	0,31
Tout évènement d'intérêt ⁵	2 978	66,8	996	71,6	1,08	1,00	1,17	0,05	1,07	0,99	1,16	0,10

¹ Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles vaccinées ; ² Hazard Ratio ; ³ Régression de Cox (âge échelle de temps) ; ⁴ Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion; ⁵ Une fille peut présenter plusieurs Els au cours du suivi, mais seul celui survenant en premier est analysé dans le critère 'Tout EI'.

Au total, 19 cas de SGB sont survenus chez des filles vaccinées durant le suivi de cette étude. Il a donc été mis en évidence une association statistiquement significative entre l'exposition au vaccin anti-HPV et la survenue de SGB (HRa : 4,00 ; [IC95% : 1,84-8,69], p<0,001) parmi les filles de la cohorte de plus, le risque de survenue de SGB a été significativement augmenté quel que soit le vaccin utilisé pour la vaccination.

Tableau 32 : Risque de survenue d'un SGB après la dernière dose de vaccin anti-HPV, selon la fenêtre d'exposition suivant la vaccination (143)

Fenêtre	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée ³				Analyse multivariée ⁴			
	N	Incidence standard. ¹	N	Incidence standard. ¹	HR ²	IC inf	IC sup	p	HR ²	IC inf	IC sup	p
0-3mois	21	0,4	6	3,1	10,43	3,88	28,05	<0,001	11,79	4,28	32,45	<0,001
3-12 mois	21	0,3	9	2,1	7,67	2,98	19,75	<0,001	8,60	3,26	22,65	<0,001
> 12 mois	21	0,3	4	1,0	3,38	0,95	12,07	0,06	3,88	1,06	14,25	0,041

¹ Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); ² Hazard Ratio; ³ Régression de Cox (âge échelle de temps); ⁴ Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

Le délai médian de survenue des cas de SGB était de 4,6 mois après la dernière dose de vaccin. Sur les 19 cas de SGB survenus chez des jeunes filles vaccinées, 6 cas ont débuté dans les 3 mois suivant la dernière dose de vaccin anti-HPV, 9 cas ont débuté dans les 3 à 12 mois suivant cette dernière dose, et 4 cas ont débuté au-delà de 1 an après la dernière dose.

L'association avec le SGB a été très marquée notamment au cours des 3 premiers mois ayant suivi la dernière dose de vaccin administrée, puis cette association a eu tendance à diminuer au cours du temps en restant toutefois statistiquement significative (tableau 32).

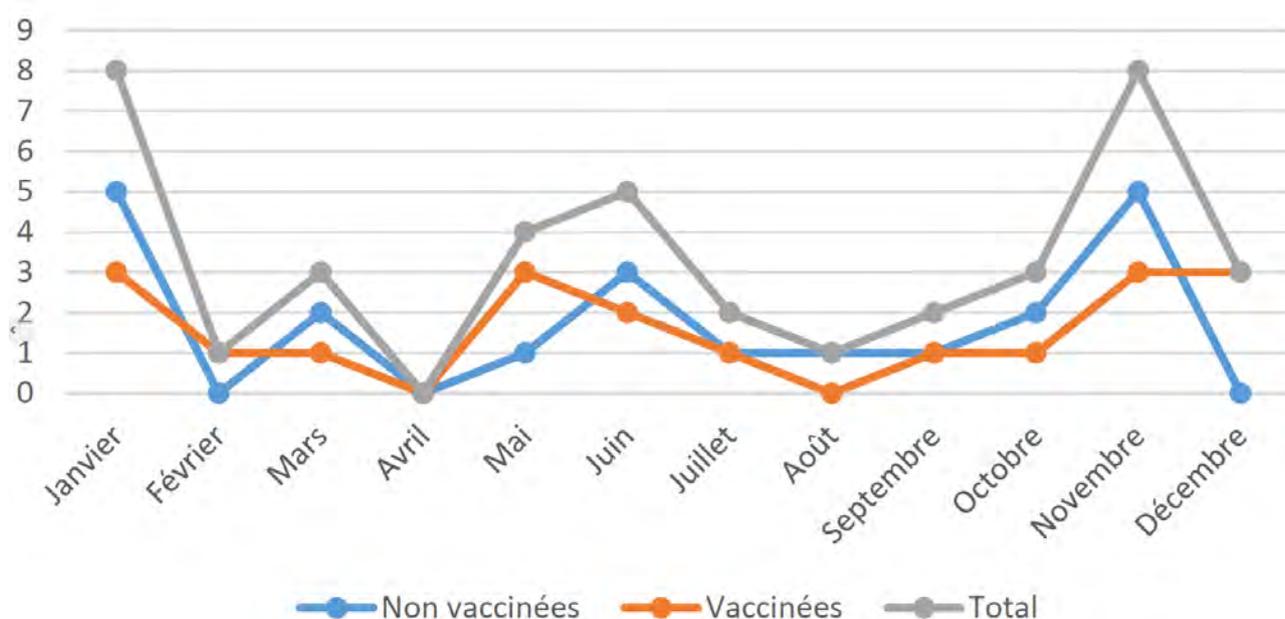
Cette association a persisté dans les nombreuses analyses de sensibilité effectuées même après prise en compte de la saisonnalité de la pathologie.

En effet, en raison de causes infectieuses étant impliquées dans la survenue du SGB, la saisonnalité et l'année de survenue des cas ont été prises en compte dans l'analyse des résultats et le remboursement de médicaments pouvant faire évoquer une infection respiratoire, ORL ou gastro-intestinale a été recherchée dans les 3 mois précédant la survenue des cas de SGB.

Suite à cette recherche d'antécédent infectieux, on note qu'un tiers des cas environ avaient eu un remboursement pour un traitement évocateur d'infection et ce indépendamment du statut vaccinal.

Les 40 cas de SGB identifiés à partir de la base de données (21 cas chez les filles non vaccinées, 19 cas chez les filles vaccinées) ont été diagnostiqués en majorité au cours de la fin de l'automne et de l'hiver et la distribution du nombre de cas de SGB en fonction des mois ne semble pas différente selon l'exposition ou non à la vaccination anti-HPV (figure 38)(143).

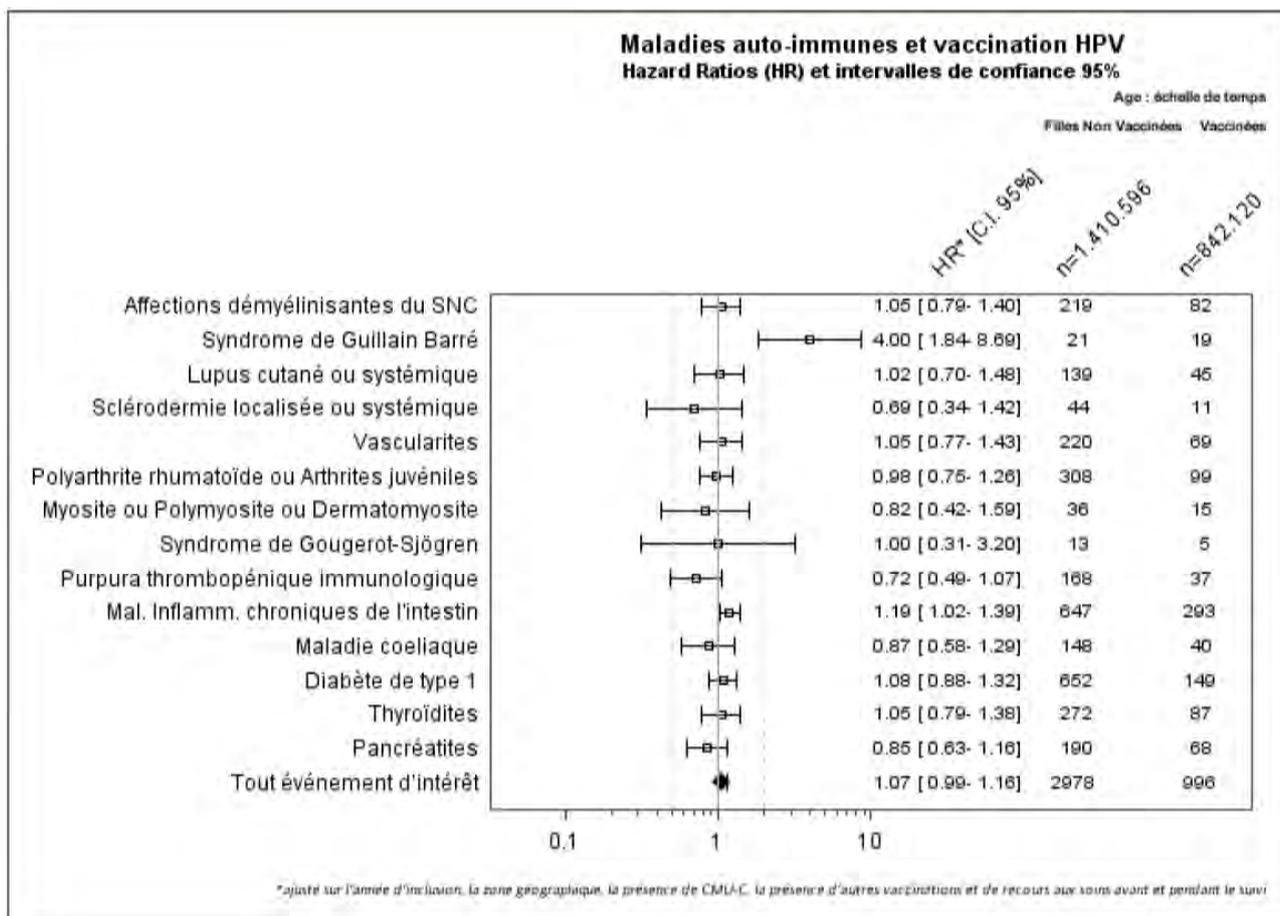
Figure 38 : Survenue des cas de SGB chez les filles exposées ou non au vaccin anti-HPV en fonction du mois calendaire(143)



De plus, une analyse ajustée sur l'année calendaire a été réalisée dans le but de prendre en compte les variations d'incidence du SGB en lien avec la pandémie grippale H1N1 de 2009-2010.

En conclusion, dans cette cohorte de filles âgées de 13 à 16 ans et suivies de 2008 à 2013, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation globale du risque de survenue d'une maladie auto-immune à l'exception des MICI et du SGB (soit 2 des 14 événements principalement étudiés au cours de cette cohorte) où pour ces deux affections, une association significative avec la vaccination anti-HPV a été relevée. Cette association a été particulièrement marquée pour le SGB (figure 39)(143).

Figure 39 : Association entre l'exposition aux vaccins anti-HPV et la survenue des événements d'intérêt(143)



Les résultats des analyses sont en faveur d'une augmentation du risque de SGB faisant suite à cette vaccination anti-HPV (tableau 33).

Toutefois, cette étude est la première à suggérer une association entre SGB et vaccination anti-HPV, les résultats sont donc à confirmer. De plus, le SGB est l'un des événements les plus rares parmi les événements indésirables observés au cours de cette étude, et les estimations des associations sont liées à des intervalles de confiance très large et présentent donc beaucoup d'incertitudes.

Malgré le fait que dans cette étude l'augmentation du risque soit marquée, les résultats suggèrent que le nombre absolu de cas pouvant être imputables aux vaccins anti-HPV est très faible du à la rareté de ce syndrome.

Au cours de cette étude, un taux d'incidence brut de SGB de 0,7/100 000 personnes par an a été observé et de 0,4/100 000 personnes par an chez les filles non-vaccinées(143).

Ce résultat est en adéquation avec les données épidémiologiques retrouvées dans la littérature.

Selon l'hypothèse d'une association de nature causale, le nombre de cas de SGB attribuables à cette vaccination serait de l'ordre de 1 à 2 cas pour 100 000 jeunes filles vaccinées.

L'évolution des cas de SGB identifiés dans cette étude a été favorable après hospitalisation. De plus, aucun décès n'a été enregistré parmi les cas jusqu'à la fin du suivi dans l'étude(143).

Tableau 33 : Analyses de sensibilité et en sous-groupes concernant le SGB(143)

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée ³				Analyse multivariée ⁴			
	N	Incidence standardisée ¹	N	Incidence standardisée ¹	HR ²	IC inf	IC sup	p	HR ²	IC inf	IC sup	p
Analyses de sensibilité												
Sans ajustement sur recours aux soins après inclusion	21	0,4	19	1,4	3,62	1,73	7,59	<0.001	3,70	1,73	7,89	<0.001
Ajustement sur l'indice de défavorisation												
en excluant les DOM	21	0,4	19	1,4	3,53	1,68	7,40	<0.001	4,00	1,84	8,70	<0.001
sans ajuster sur la région	21	0,4	19	1,4	3,62	1,73	7,59	<0.001	4,02	1,85	8,72	<0.001
Ajustement sur Hépat.B séparemment des autres vaccins	21	0,4	19	1,4	3,62	1,73	7,59	<0.001	4,03	1,86	8,75	<0.001
Analyses en sous-groupes												
Spécialité												
Gardasil	21	0,4	17	1,3	3,49	1,63	7,48	0,001	3,81	1,71	8,49	0,001
Cervarix	21	0,4	2	2,9	7,37	1,64	33,20	0,009	8,14	1,70	38,92	0,009
Filles sans vaccinations simultanées ⁵	21	0,4	17	1,4	3,67	1,72	7,83	<0.001	4,02	1,82	8,87	<0.001
Excluant filles incluses en 2008	11	0,4	8	1,5	4,53	1,36	15,11	0,014	4,66	1,33	16,35	0,016
CMUc												
CMU Oui	8	0,4	3	1,3	3,90	0,90	16,90	0,07	6,75	1,45	31,51	0,015
CMU Non	13	0,4	16	1,4	3,48	1,47	8,24	0,005	3,21	1,30	7,95	0,012
Filles jamais hospitalisées au cours du suivi ⁶	19	0,4	17	1,7	4,44	2,01	9,83	<0.001	4,92	2,14	11,30	<0.001

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion ; 5 Autres vaccins délivrés dans le mois précédant ou suivant une dose de vaccin anti-HPV; 6 Aucune hospitalisation après l'inclusion et jusqu'à 3 mois avant la sortie d'étude

Conclusion vaccination et SGB :

Dans la littérature, on retrouve de nombreuses études ayant décrit une association entre la survenue du SGB et différentes vaccinations mais la plupart ne montrent aucune augmentation significative du risque de survenue de SGB chez les personnes vaccinées.

De plus, d'autres maladies auto-immunes sont susceptibles d'être déclenchées par une vaccination. De nombreux mécanismes d'induction ou de stimulation de l'auto-immunité ont été suggérés pour tenter d'expliquer ces relations, comme le mimétisme moléculaire ou encore l'activation non spécifique de l'immunité innée.

Ces maladies sont souvent traitées par l'utilisation d'immunoglobulines(144);(143).

En résumé, et notamment concernant la vaccination antigrippale, les études ne mettent en évidence qu'un très faible risque de survenue d'un SGB à la suite d'une vaccination de l'ordre de 1,6 cas de SGB pour 1 000 000 de vaccinations. De plus, cette vaccination serait même un facteur protecteur en limitant le nombre de SGB faisant suite à une infection comme pour les virus influenza, où le risque de survenue de SGB est 4 à 7 fois supérieur à la suite d'une infection par ces virus en comparaison au risque suite à la vaccination antigrippale(49).

V. Discussion

V.1 Le syndrome de Guillain-Barré, un syndrome post-infectieux ?

Nous avons étudié au cours de cette thèse l'implication d'agents pathogènes dans la survenue du SGB en présentant des arguments clinicobiologiques, immunopathologiques et expérimentaux en faveur du caractère post-infectieux de ce syndrome.

L'objectif de ce travail était de pouvoir définir le SGB comme une polyradiculonévrite aiguë post-infectieuse impliquant un processus auto-immun.

Dans la littérature scientifique on retrouve d'autres étiologies telles que la chirurgie (chirurgie des os, des organes digestifs) ou certaines affections comme par exemple la maladie de Hodgkin qui peuvent être associées à la survenue du SGB. Les cas de SGB survenus à la suite d'une chirurgie reposent sur l'hypothèse d'une dérégulation du système immunitaire provoquant un état d'immunodépression transitoire (145) favorable d'une part à l'attaque des nerfs périphériques par des auto-anticorps mais aussi, au développement d'infections pouvant engendrer un SGB(146).

L'implication d'agents pathogènes dans le déclenchement de ce syndrome représente toutefois la principale étiologie.

Comme énoncé précédemment, on retrouve une étiologie infectieuse dans 2/3 des cas de SGB.

Il s'agit principalement d'infection des voies respiratoires ou gastro-intestinales.

La saisonnalité observée dans l'apparition de ce syndrome plaide en faveur de son caractère post-infectieux, un pic de fréquence est en effet observé au cours des mois de Novembre, Décembre, Janvier et Juin. Cette saisonnalité est en lien avec le risque infectieux augmenté au cours de ces périodes de l'année.

De plus, en observant la distribution géographique du SGB, on relève une augmentation de son incidence majoritairement dans les zones rurales de pays de niveau socio-économique plus faible. Ce dernier argument met en évidence une corrélation entre l'incidence des maladies infectieuses, plus importantes dans ces zones géographiques, et l'incidence des SGB.

L'étude de l'épidémiologie, notamment des différences d'incidence du SGB en fonction des tranches d'âge laisse penser qu'une différence d'exposition aux agents pathogènes a un rôle dans la survenue des SGB(20).

La forme démyélinisante du SGB (AIDP) représente en Europe et aux États-Unis 90 % des SGB alors qu'au Japon, en Chine, au Bangladesh ou encore au Mexique, l'AIDP ne représente que 22 % à 46 % des SGB et les formes axonales représentent dans ces pays là, 30 à 65 % des SGB(1).

Ces différences de formes de SGB selon les pays peuvent être en lien avec une diversité d'exposition aux agents pathogènes en fonction des zones géographiques.

De nombreux agents pathogènes ont été mis en cause dans la survenue de ce syndrome, cependant, il n'existe de solides preuves scientifiques que pour un nombre restreint d'entre eux. Il s'agit pour les infections virales du CMV, de l'EBV, du VIH et du VZV et concernant les infections bactériennes, *C. jejuni* et *M. pneumoniae* sont les deux principales bactéries impliquées(29). Récemment, de nombreux arguments sont en faveur de l'implication du ZIKV.

La mise en cause d'un agent pathogène en particulier dans le déclenchement de SGB peut être complexifiée par la présence d'autres infections intercurrentes qui ne sont pas nécessairement prises en compte dans l'analyse des cas. C'est par exemple le cas lors de l'étude de l'épidémie de SGB au Burkina Faso où l'implication du VIH dans la survenue de ces cas de SGB peut être « faussée » en raison de l'absence de recherche d'autres agents pathogènes tel que *C. jejuni* ou le CMV(98).

V.2 Mécanismes physiopathologiques

Un mécanisme de mimétisme moléculaire à l'image de *C. jejuni*, dans lequel se met en place une réaction d'immunité croisée entre le LOS de la bactérie et les gangliosides présents au niveau du SNP, semble être le principal mécanisme impliqué dans la physiopathologie du SGB.

Ce mimétisme moléculaire peut également être retrouvé avec d'autres agents pathogènes comme par exemple le CMV où l'on retrouve l'implication d'IgM anti-GM2, ou le VZV qui possède une glycoprotéine ayant une homologie de séquence avec une glycoprotéine de la myéline P0 ou encore avec *Haemophilus influenzae* dont une souche particulière présente une homologie structurale avec un ganglioside GM1.

Toutefois, d'autres mécanismes sont potentiellement à l'origine de la survenue de ce syndrome comme par exemple l'hypothèse d'une action directe d'un agent pathogène induisant des lésions périphériques.

Pour certains agents pathogènes comme les virus influenza, l'absence d'auto-anticorps retrouvé dans les analyses laisse penser à l'existence de mécanismes physiopathologiques différents...

Cependant, il existe sûrement d'autres auto-anticorps, impliqués dans la pathogénie du SGB, que l'on ne connaît pas encore et qui, de ce fait, ne sont pas mis en évidence lors des analyses.

En synthèse, bien que d'autres hypothèses de mécanismes physiopathologiques soient évoquées dans la littérature, les arguments en faveur de l'implication d'une réaction auto-immune via un phénomène de mimétisme moléculaire sont les plus documentés.

La recherche doit encore progresser afin d'élucider de façon plus précise ce mécanisme impliqué dans la pathogénie de ce syndrome.

V.3 La vaccination à l'origine d'un processus auto-immun

La mise en cause de l'administration de vaccins dans la survenue de SGB souligne le rôle d'un phénomène auto-immun.

En effet, la stimulation immunitaire induite par la vaccination pourrait augmenter le risque de déclencher une réaction auto-immune à l'origine de la pathogénie du SGB.

Cependant, la mise en évidence de l'imputabilité directe d'une vaccination dans le déclenchement de SGB se heurte à de nombreuses limites.

Lors de l'apparition de cas de SGB à la suite d'une vaccination, il est difficile d'éliminer les étiologies infectieuses potentielles ayant pu conduire au déclenchement de ce syndrome.

Un antécédent infectieux qui n'aurait pas été remarqué et étant susceptible de déclencher un SGB peut faire incriminer à tort la vaccination.

De plus, en cas d'infection trop ancienne, la mise en évidence d'agents pathogènes par RT-PCR est difficile voir impossible. L'antécédent pathogène peut donc passer inaperçu.

Ces antécédents infectieux non pris en considération dans l'analyse d'imputabilité de la vaccination face au SGB peuvent rendre difficile la mise en évidence d'un lien de cause à effet.

Il faut également prendre en considération le délai entre l'administration d'un vaccin et l'observation des premiers symptômes du SGB. Un délai trop court peut incriminer à tort la vaccination car le SGB est dans ces cas là associé à un probable événement infectieux survenant avant la vaccination. L'absence de prise en considération de ce délai peut conduire à une sur-estimation du risque de survenue de SGB à la suite d'une vaccination(147).

Dans les études cas-témoins où on analyse l'imputabilité de la vaccination dans la survenue de SGB, il y a une grande diversité entre les populations vaccinées et celles non-vaccinées que l'on

compare. Cette variabilité entre ces populations est à l'origine de divers biais rendant difficile l'interprétation des résultats.

L'influence de facteurs génétiques et environnementaux dans la survenue des SGB peut aussi entraîner une confusion dans les analyses d'imputabilité que ce soit pour la mise en cause d'un agent pathogène spécifique ou une vaccination.

Concernant la pathogénie des SGB faisant suite à l'administration de vaccin, on peut se demander si un phénomène de mimétisme moléculaire, avec certains composants présents dans les vaccins, peut être à l'origine de la survenue de ce syndrome.

L'étude des compositions des vaccins mis en cause dans le déclenchement de cas de SGB pourrait apporter des éléments de réponse.

V.4 Influence de facteurs génétiques

Le SGB présente donc une forte composante auto-immune dans sa physiopathologie avec de ce fait une influence de facteurs environnementaux et génétiques

Un patient sur mille développe en moyenne un SGB à la suite d'une infection par *C. jejuni*, ce fait souligne l'existence de facteurs génétiques, indépendants de l'infection causale, impliqués dans la survenue du SGB. Certains auteurs évoquent un « profil génétique humain » qui favoriserait la survenue de SGB(52).

De plus, la plupart des infections mises en cause dans la survenue du SGB sont des infections très répandues dans le monde or, le SGB reste une maladie relativement rare. Ceci met en évidence l'implication de facteurs de susceptibilités génétiques impliqués dans la survenue de ce syndrome chez certains individus(148).

La recherche de prédispositions génétiques permettrait d'améliorer notamment la prévention et le diagnostic du SGB.

Les cas familiaux, c'est à dire le fait que plusieurs personnes d'une même famille soient touchées par la maladie, sont exceptionnels et le syndrome n'est pas directement transmis des parents aux enfants. Le SGB n'est donc pas une maladie héréditaire(36).

V.5 Épidémiologie du syndrome de Guillain-Barré

L'incidence du SGB est plus élevée chez les hommes que chez les femmes et son incidence augmente avec l'âge(149).

Cette augmentation de l'incidence des SGB chez les personnes âgées pourrait être expliquée par le phénomène de « l'immunosénescence » c'est à dire le vieillissement du système immunitaire.

En effet, le vieillissement conduit à une diminution des capacités du système immunitaire à réagir aux vaccins et à lutter contre les infections en lien avec une augmentation de la production de médiateurs inflammatoires participant à la création d'un phénotype immunitaire caractéristique des personnes âgées(150).

Cette « immunosénescence » se caractérise par des altérations conduisant à une perte des capacités de reconnaissance des antigènes du « soi » et du « non soi ».

Il s'agit d'altérations à la fois cellulaires et moléculaires des effecteurs de l'immunité avec également une atrophie du thymus entraînant des troubles fonctionnels des cellules T et B.

Ces différentes altérations, et notamment l'involution thymique, peuvent être responsables du développement de réactions auto-immunes avec la production d'auto-anticorps.

De plus, l'altération du mécanisme de l'apoptose en lien avec une modification de l'homéostasie des cellules T pourrait engendrer un état inflammatoire chronique favorisant la survenue de ces manifestations auto-immunes(151).

Ces éléments pourraient potentiellement expliquer l'augmentation de l'incidence des SGB dans la population des personnes âgées en comparaison des autres tranches d'âge.

L'incidence des SGB est plus faible chez les sujets jeunes et en particulier chez les enfants de moins de 5 ans. Outre les différences d'exposition aux agents infectieux en fonction des tranches d'âge, il existe des difficultés dans le diagnostic clinique des SGB chez l'enfant où la mise en évidence de troubles moteurs ainsi que de troubles sensitifs peut être difficile par rapport aux adultes(152). Ce problème de diagnostic peut conduire à sous-estimer l'incidence des SGB dans cette population.

De plus, l'utilisation dans la pratique clinique de critères de diagnostic trop restrictifs peut engendrer un risque de non-diagnostic de SGB en raison de son aspect polymorphe et de ce fait sous-estimer son incidence.

La présence de formes frustres de SGB, ne nécessitant pas d'hospitalisation, participe également à diminuer l'enregistrement des cas.

VI. Perspectives

VI.1 Éléments physiopathologiques

Dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue des formes axonales du SGB, les AMAN et les AMSAN ainsi que dans le SMF, de nombreux anticorps ont été à ce jours identifiés.

Toutefois, les anticorps ne sont pas encore clairement identifiés dans l'AIDP.

On peut donc se demander s'il n'y aurait pas pour cette forme démyélinisante de SGB l'implication d'anticorps, comme des anticorps anti-gangliosides que l'on n'aurait pas identifiés à l'heure actuelle.

Des domaines glycolipidiques peuvent s'associer et former de néo-antigènes qui ne sont pas initialement présents. Les anticorps liant ces néo-antigènes sont appelés anticorps anti-complexes et sont très difficile à détecter.

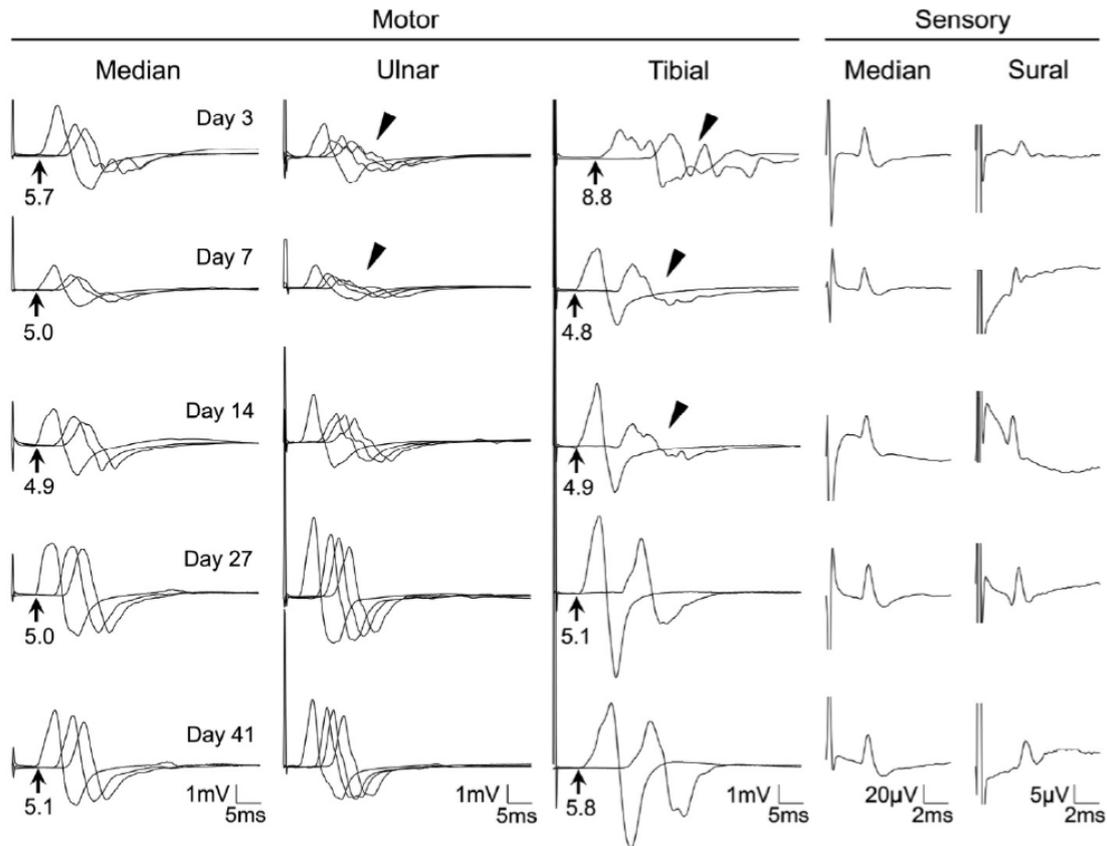
Certains d'entre eux ont été observés dans des formes axonales du SGB mais ils n'ont pas encore été mis en évidence dans l'AIDP(55).

Par ailleurs, certains gangliosides en particulier GM1 et GQ1b sont présents au niveau de l'axone et au niveau des nœuds de Ranvier où ils pourraient induire une certaine démyélinisation semblable à celle retrouvée dans les AIDP(153).

Il s'avère que certains patient atteints de SGB sont difficilement « classables » dans l'une des formes du SGB en raison d'enregistrements électroneuromyographiques ambigus, ou encore d'un changement de forme au cours de l'évolution du syndrome dans le temps avec le passage d'une forme démyélinisante d'AIDP en début de maladie à une forme axonale motrice pure (AMAN) plus tardivement(154) (155).

Classiquement, des agents pathogènes tels que le CMV ou l'EBV entraînent préférentiellement des formes démyélinisantes de SGB alors que *C. jejuni* est responsable de formes axonales majoritairement. Or, il existe des cas particulier où par exemple une infection par *C. jejuni* peut entraîner une forme démyélinisante de SGB, AIDP (figure 40)(27).

Figure 40 : Tracé d'ENMG d'une AIDP associée à une infection par *C. jejuni*(27)



Median: Nerf médian (membre supérieur) ; Ulnar : Nerf ulnaire (ou cubital) ; Tibial : Nerf tibial (ou sciatique poplité interne) ; Sural : Nerf sural (ou saphène externe)

Ces éléments participent à rendre un peu plus poreuse la frontière entre les formes démyélinisantes, AIDP et les formes axonales AMAN, malgré le fait qu'elles soient conceptuellement bien distinctes(55).

De plus, les critères électrophysiologiques actuels permettant le diagnostic des AMAN ne prennent en compte que l'atteinte axonale et cela participe à sous-estimer leur incidence et en parallèle sur-estimer l'incidence des formes démyélinisantes AIDP(27).

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques du SGB, notamment dans l'AIDP, les progrès de l'ENMG ainsi que la recherche de biomarqueurs du SGB permettant éventuellement un dépistage sont les enjeux actuels de la recherche sur ce syndrome, tout comme l'inclusion de nouveaux traitements dans la prise en charge des patients atteints de ce syndrome.

VI.2 Nouveaux traitements

La thérapie classique du SGB à l'heure actuelle repose sur l'utilisation d'immunoglobulines et d'échanges plasmatiques mais de nouveaux traitements ont montré des résultats intéressants dans des modèles animaux de SGB.

Il s'agit de l'Eculizumab, de l'Erythropoïétine (EPO) et du Fasudil (156) (157) (158).

L'anticorps monoclonal Eculizumab permettrait, en se liant et en empêchant le clivage d'une composante du complément (C5), de limiter les dommages nerveux dans un modèle murin(156).

L'EPO améliorerait la régénération nerveuse(157) et le Fasudil, un inhibiteur de Rho-kinase, a présenté un intérêt thérapeutique dans le modèle de l'EAN(158).

Toutefois, il faudrait disposer d'un nombre plus important d'études cliniques afin d'en évaluer la réelle efficacité.

Ces nouveaux traitements sont donc susceptibles d'entraîner une modification de la prise en charge des patients atteints de SGB et pourraient diminuer le taux de patients présentant des séquelles à la suite de ce syndrome et également limiter la survenue de complications graves telles que l'insuffisance respiratoire.

VI.3 Enjeu de la recherche

Afin de mieux appréhender le SGB dans son ensemble, la recherche doit se pencher dans les années à venir sur de nombreux points.

Premièrement, développer de meilleurs critères de diagnostic clinique afin de prendre en charge plus précocement les patients et mettre au point des marqueurs biologiques et cliniques permettant de prédire l'évolution de la maladie et potentiellement la survenue de complications.

Des études devront être menées afin d'affiner la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de ce syndrome ainsi que les facteurs déclenchant.

Pour finir, le développement de nouveaux traitements plus spécifiques et plus ciblés permettront une meilleure prise en charge des patients et une réduction des séquelles à long terme(49).

Une meilleure compréhension de l'implication d'agents pathogènes dans la survenue du SGB permettra d'améliorer la prise en charge des patients atteints par ce syndrome.

Certains agents pathogènes étant préférentiellement associés à un variant ou une forme spécifique de SGB, une meilleure prise en considération de l'agent pathogène mis en cause dans la survenue de ce syndrome permettra d'une part, de mieux évaluer l'évolution clinique et le pronostic du syndrome mais aussi de mettre en place des traitements plus ciblés.

L'amélioration des connaissances sur le rôle d'agents pathogènes impliqués dans la survenue du SGB permettra également une meilleure prévention de ce syndrome à l'avenir(148).

VII. Actualité sur le syndrome de Guillain-Barré, Pérou Juin 2019

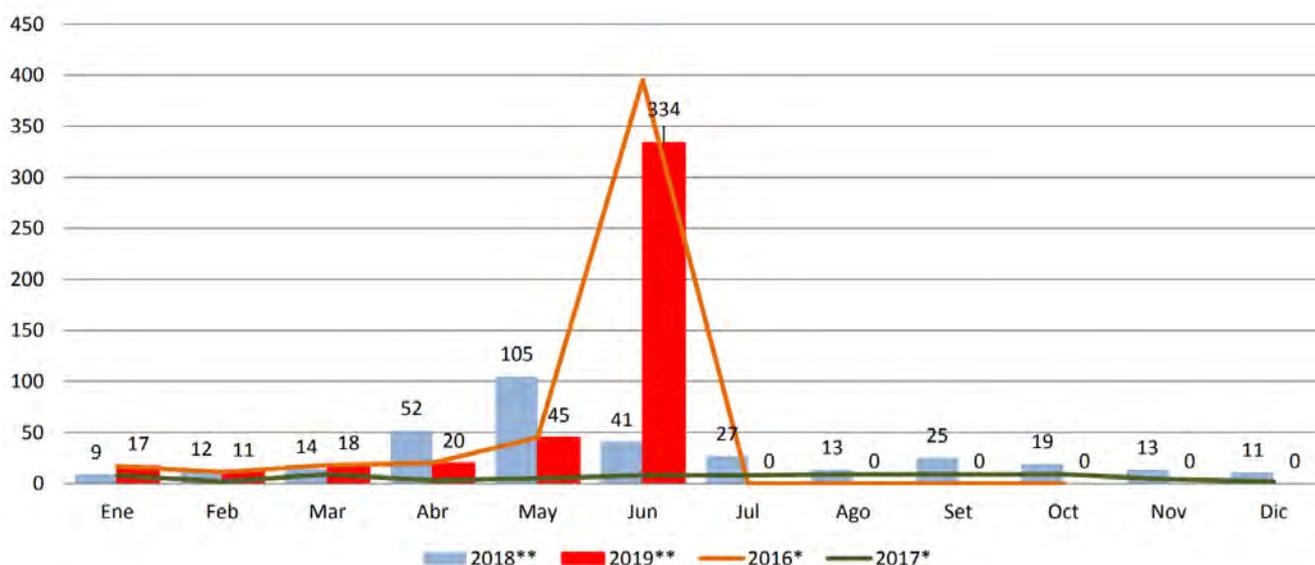
Une urgence sanitaire relative à l'écllosion de cas de SGB a été déclarée dans certaines régions du Pérou(159).

En effet, une augmentation brutale de survenue de cas de SGB a eu lieu très récemment au Pérou où le 12 Juin 2019, les autorités sanitaires ont notifié 507 cas de SGB depuis le début de l'année.

301 de ces cas de SGB sont survenus dans la semaine du 3 au 9 Juin 2019 sans qu'aucune explication claire ne soit fournie pour l'instant sur l'origine de cette explosion de cas (figure 41).

Les cas actuels présentent, selon l'institut national des sciences neurologiques, des caractéristiques inhabituelles et atypiques nécessitant un traitement rapide et immédiat.

Figure 41 : Cas de SGB en fonction des mois et des années au Pérou(160)



Face à cette écloison de cas de SGB, l'état d'urgence a été déclaré par le ministère de la Santé du Pérou dans les régions de Piura, Lambayeque, La Libertad, Junin et Lima(161).

Le Quay d'Orsay a également déclaré une urgence sanitaire pour ces régions du Pérou.

Situation du Pérou face aux SGB :

Un total de 955 cas de SGB ont été enregistrés au Pérou de 2012 à 2017 avec une incidence de 0,91 / 100 000 habitants en 2017(162). Le Pérou recense chaque année entre 300 et 500 cas de SGB.

Au début du mois de Mai 2018, une centaine de cas de SGB ont été enregistrés dont 15 cas qui ont été rapportés en l'espace de 4 semaines dans la ville de Trujillo. Un état d'urgence a été déclaré au Pérou.

Après investigation, la principale étiologie responsable de ces cas de SGB était un entérovirus.

Le mode de transmission féco-oral de cet entérovirus a conduit les autorités à insister sur les mesures d'hygiène à adopter en vue de limiter la transmission de cet agent pathogène.

Cet état d'urgence a été levé à la fin du mois d'Août 2018 en l'absence de nouveaux cas de SGB enregistrés. Depuis le début de cette épidémie, un total de 174 cas de SGB a été rapporté au Pérou dont 52 provenaient de Lima(163).

Concernant les cas de SGB survenus en 2019 au Pérou, certains agents pathogènes ont été mis en cause dans la survenue de ces cas.

13 cas de SGB ont été associés à *Escherichia coli*, 7 cas à *C. jejuni*, 6 cas à un Rhinovirus et 2 cas sont en lien avec un virus respiratoire syncytial.

D'autres agents pathogènes ont également été mis en cause comme le virus du Chikungunya, la leptospirose, un Adénovirus et *Rickettsia*.

Parmi 16 patients hospitalisés pour un SGB à l'hôpital de Chiclayo, des IgG positives pour le virus du Chikungunya ont été retrouvées chez 10 d'entre eux.

À priori, ces cas de SGB ne seraient pas associés au virus Zika(164).

Des infections bactériennes, virales comme par exemple le CHIKV sont donc possiblement à l'origine de ces cas récents de SGB...

Des enquêtes rétrospectives visant à déterminer l'étiologie de ces cas de SGB et également de rechercher une possible infection dans les jours précédant la survenue des symptômes du SGB sont en cours.

Conclusion

Le SGB est la cause la plus fréquente des paralysies extensives, c'est une polyradiculonévrite aiguë, souvent post-infectieuse.

Ce syndrome se manifeste par un ensemble d'atteinte des nerfs périphériques et présente diverses formes comme l'AIDP, forme démyélinisante la plus fréquemment observée mais également des formes axonales (AMAN et AMSAN).

Le SGB peut mettre en jeu le pronostic vital et fonctionnel des patients avec un risque de survenue d'une paralysie des muscles respiratoires impliquant une surveillance rapprochée des patients atteints.

Son diagnostic repose essentiellement sur la mise en évidence d'un déficit moteur périphérique associé à une dissociation albumino-cytologique présente dans le LCR.

La perfusion d'immunoglobulines ou la réalisation d'échanges plasmatiques font parti de l'arsenal thérapeutique du SGB. Toutefois, la recherche de traitements plus ciblés à l'avenir permettra d'offrir aux patients une meilleure prise en charge de leur pathologie.

Dans les formes axonales comme les AMAN, l'immunité croisée entre un agent infectieux et les gangliosides conduit à une attaque des nœuds de Ranvier par des auto-anticorps via un mécanisme de mimétisme moléculaire.

L'antécédent infectieux le plus fréquemment mis en cause est *Campylobacter Jejuni* qui est impliqué dans 30 % des cas de SGB et dans 20 % des cas de SMF.

Le lien avec les maladies infectieuses laisse penser que l'incidence du SGB pourrait diminuer avec une meilleure prévention de ces maladies et leur traitement.

Une identification plus précise des agents pathogènes mis en cause pourrait améliorer la prise en charge de ce syndrome.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques des AIDP doit encore être améliorée et les potentiels anticorps impliqués dans la survenue de ces formes démyélinisantes sont encore à découvrir.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie du SGB permettra également d'éclaircir le lien éventuel entre l'immunisation vaccinale et la survenue de SGB. Ces cas de SGB survenus à la suite d'une vaccination sont en faveur d'un phénomène auto-immun impliqué dans le déclenchement de ce syndrome. Ces cas de SGB doivent cependant être bien analysés afin d'évaluer l'imputabilité de la vaccination et d'éliminer d'autres étiologies comme un antécédent infectieux pouvant faire incriminer à tort la vaccination.

Bibliographie

1. Yuki N, Hartung H-P. Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med*. 14 juin 2012;366(24):2294-304.
2. Orlikowski D, Sharshar T. Polyradiculonévrite aiguë : le syndrome de Guillain-Barré, diagnostic et traitements. 2011;17(1):3-10.
3. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2005;366(9497):1653-66.
4. Nicolas G. Le syndrome de Guillain-Barré : nouveaux concepts et conséquences pratiques. *Prat Neurol - FMC*. mars 2015;6(2):80-6.
5. Nicolas D. Neurologie / Nicolas Danziger, Sonia Alamowitch ; [préface de G. Rancurel]. 12e édition actualisée. Paris: Édition Med-Line; 2018. p 496-501. (Le référentiel le cours).
6. Sejvar JJ. Zika Virus and Other Emerging Arboviral Central Nervous System Infections. 2018;23.
7. Rudant J, Dupont A, Mikaeloff Y, Bolgert F, Coste J, Weill A. Surgery and risk of Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2018;91(13):1220–1227.
8. Said G. Le syndrome de Guillain-Barré. *Neurologie.com*. 11 mars 2009;1(1):19-22.
9. Grapperon A-M, Attarian S. Syndrome de Guillain-Barré. *EMC - Neurol [Internet]*. 2017 [cité 15 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1102808/syndrome-de-guillain-barre>
10. Philippon J. Histoire du syndrome de Guillain-Barré. *Rev Prat*. févr 2017;67:226-9.
11. Nau J-Y. Cent ans après, dernières actualités sur le syndrome de Guillain et Barré. *Rev Médicale Suisse*. 24 févr 2016;420-1.
12. Fisher M. An Unusual Variant of Acute Idiopathic Polyneuritis (Syndrome of Ophthalmoplegia, Ataxia and Areflexia). *N Engl J Med*. 12 juill 1956;255(2):57-65.
13. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, Bolton CF, Hahn AF, Koopman WF, et al. AN ACUTE AXONAL FORM OF GUILLAIN-BARRÉE POLYNEUROPATHY. *Brain*. 1 déc 1986;109(6):1115-26.
14. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Xue P, Macko C, Gao CY, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China: The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain*. 1 juin 1995;118(3):577-95.
15. Yuki N, Taki T, Inagaki F, Kasama T, Takahashi M, Saito K, et al. A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. *J Exp Med*. 1 nov 1993;178(5):1771-5.
16. Kuwabara S. Guillain-Barré Syndrome. *Drugs*. mars 2004;64(6):597–610.
17. Gault E, Orlikowski D, Gaillard J-L, Rozenberg F, Leruez-Ville M. Syndrome de Guillain-Barré et cytomégalovirus. *Virologie*. 2011;15:7.
18. Mathon B, Engelhardt J. Neurologie, neurochirurgie. [Édition 2014]. Paris: Vernazobres-Gregory; 2014. p 145-150. (UE KB médecine).
19. Huang W-C, Lu C-L, Chen SC-C. A 15-Year Nationwide Epidemiological Analysis of Guillain-Barré Syndrome in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2015;44(4):249-54.
20. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome Worldwide. *Neuroepidemiology*. 2009;32(2):150-63.
21. Gault E, Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Gaillard JL. Agents infectieux et syndrome de Guillain-Barré. *Lett Infect*. 2011;XXVI(6):222-9.
22. Cemir, Collège des enseignants de médecine intensive réanimation. paralysies extensives: syndrome de Guillain-Barré et Myasthénie [Internet]. 2015 [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.cnerea.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livre-masson-2015/neuro/prn-et-myasthenie.pdf>

23. Radiculalgies et syndromes canaux — Neuropathies périphériques — Polyradiculonévrite aiguë inflammatoire (syndrome de Guillain-Barré) [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/radiculalgies-syndromes-canaux-neuropathies-peripheriques-polyradiculonevrite>
24. Neurologie / Collège des enseignants de neurologie ; [Coordinateurs : A. Créange, L. Defebvre, M. Zuber]. 4e édition. Elsevier Elibrary; 2016. p 106-110. (Les référentiels des Collèges (en ligne)).
25. Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, Hughes RAC. Epidemiological study of Guillain-Barre syndrome in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 janv 1998;64(1):74-7.
26. Ruts L, Drenthen J, Jongen JLM, Hop WCJ, Visser GH, Jacobs BC, et al. Pain in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 19 oct 2010;75(16):1439.
27. Kokubun N, Shahrizaila N, Koga M, Hirata K, Yuki N. The demyelination neurophysiological criteria can be misleading in Campylobacter jejuni-related Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(8):1671-9.
28. Lascano AM, Breville G, Lalive P. IL-8 : un potentiel biomarqueur dans le syndrome du Guillain-Barré. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175:S39.
29. Michael Scheld W, Whitley RJ, Marra CM. *Infections of the Central Nervous System*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer health; 2014. p 299-313.
30. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1 janv 1990;27(S1):S21-4.
31. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, the GBS Classification Group, Attarian S, Barreira AA, et al. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes—new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol*. 29 juill 2014;10:537.
32. Gavaille A. *Neurologie, psychiatrie*. Milon-La-Chapelle: S-Éditions; 2017. p 30-31. (Codex ECN 8/10).
33. Bertrand A, Epelbaum S, Denier C. *Neurologie*. 4e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017. p 65-73. (Cahiers des ECN).
34. Cochen V, Arnulf I, Demeret S, Neulat ML, Gourlet V, Drouot X, et al. Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2005;128(11):2535-45.
35. VIDAL - Immunoglobulines humaines polyvalentes (traitement par) - Prise en charge [Internet]. [cité 23 août 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/4041/immunoglobulines_humaines_polyvalentes_traitement_par/prise_en_charge/
36. Bolgert F. Le syndrome de Guillain-Barré [Internet]. 2007 [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/GuillainBarre-FRfrPub834.pdf>
37. Greenshields KN, Halstead SK, Zitman FMP, Rinaldi S, Brennan KM, O'Leary C, et al. The neuropathic potential of anti-GM1 autoantibodies is regulated by the local glycolipid environment in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(3):595-610.
38. Goodfellow JA, Bowes T, Sheikh K, Odaka M, Halstead SK, Humphreys PD, et al. Overexpression of GD1a Ganglioside Sensitizes Motor Nerve Terminals to Anti-GD1a Antibody-Mediated Injury in a Model of Acute Motor Axonal Neuropathy. *J Neurosci*. 2005;25(7):1620-1628.
39. Delmont E. Les nouveaux auto-anticorps dans les neuropathies dysimmunes. *Prat Neurol - FMC*. avr 2018;9(2):95-9.
40. Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM₁ antibodies following Campylobacter enteritis. *Neurology*. 1 déc 1990;40(12):1900.

41. Yuki N. Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2001;1(1):29-37.
42. Doorn PA van, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):939-50.
43. Venditti L, Lazar A, De Broucker T. Anticorps anti-gangliosides et syndromes de chevauchement : Guillain–Barré, Miller–Fisher, et Bickerstaff. *Prat Neurol - FMC.* févr 2017;8(1):24-7.
44. Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, Quincampoix J-C, Raphaël J-C, Durand M-C, et al. Guillain–Barré Syndrome following Primary Cytomegalovirus Infection: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):837-44.
45. Le Guennec L. Manifestations neurologiques des infections. In: *EMC: Maladies infectieuses.* Elsevier Masson; 2018. p. 1-14.
46. Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, et al. Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol.* 2001;49(6):712-20.
47. Yuki N, Susuki K, Koga M, Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain–Barré syndrome. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101(31):11404–11409.
48. Houliston RS, Koga M, Li J, Jarrell HC, Richards JC, Vitiazeva V, et al. A *Haemophilus influenzae* Strain Associated with Fisher Syndrome Expresses a Novel Disialylated Ganglioside Mimic †. *Biochemistry.* juill 2007;46(27):8164-71.
49. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* août 2014;10(8):469-82.
50. Hafer-Macko C, Hsieh S-T, Ho TW, Sheikh K, Cornblath DR, Li CY, et al. Acute motor axonal neuropathy: An antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol.* 1996;40(4):635-44.
51. Hafer-Macko CE, Sheikh KA, Li CY, Ho TW, Cornblath DR, McKhann GM, et al. Immune attack on the schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol.* 1996;39(5):625-35.
52. Wu L, Zhou Y, Qin C, Hu B. The effect of TNF-alpha, FcγR and CD1 polymorphisms on Guillain–Barré syndrome risk: Evidences from a Meta-Analysis. *J Neuroimmunol.* 2012;243(1):18-24.
53. van der Pol W-L, van den Berg LH, Scheepers RHM, van der Bom JG, van Doorn PA, van Koningsveld R, et al. IgG receptor IIa alleles determine susceptibility and severity of Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 25 avr 2000;54(8):1661.
54. Geleijns K, Schreuder GMTh, Jacobs BC, Sintnicolaas K, van Koningsveld R, Meulstee J, et al. HLA class II alleles are not a general susceptibility factor in Guillain–Barré syndrome. *Neurology.* 2005;64(1):44–49.
55. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet.* août 2016;388(10045):717-27.
56. Caudie C, Vial C, Bancel J, Petiot P, Antoine J-C, Gonnaud P-M. Les profils autoanticorps antigangliosides dans le syndrome de Guillain-Barré. *Ann Biol Clin (Paris).* 7 oct 2002;60(5):589-97.
57. Susuki K, Yuki N, Schafer DP, Hirata K, Zhang G, Funakoshi K, et al. Dysfunction of nodes of Ranvier: A mechanism for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Exp Neurol.* 2012;233(1):534-42.
58. Koga M, Yuki N, Hirata K. Antecedent symptoms in Guillain–Barré syndrome: an important indicator for clinical and serological subgroups. *Acta Neurol Scand.* 2001;103(5):278-87.

59. Segondy M. Atteintes du système nerveux central d'origine virale. *Rev Francoph Lab.* sept 2017;2017(495):47-56.
60. Leflon-Guibout V, Munier A-L. Infections à *Campylobacter* : épidémiologie, facteurs de virulence, résistance aux antibiotiques. *J Anti-Infect.* déc 2016;18(4):160-8.
61. Munier AL, Leflon-Guibout V. Infections à *Campylobacter* : tableaux cliniques, prise en charge diagnostique et thérapeutique. *J Anti-Infect.* déc 2016;18(4):169-76.
62. Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global Epidemiology of *Campylobacter* Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):687–720.
63. Orlikowski D, Quijano-Roy S, Sivadon-Tardy V, Raphael J-C, Gaillard J-L. Infections à *Campylobacter jejuni* et à cytomégalovirus (CMV) associées au syndrome de Guillain-Barré (SGB). *Arch Pédiatrie.* déc 2006;13(12):1561-5.
64. Tam CC, Rodrigues LC, O'Brien SJ. Guillain-Barré Syndrome Associated with *Campylobacter jejuni* Infection in England, 2000–2001. *Clin Infect Dis.* 2003;37(2):307-10.
65. Rhodes KM, Tattersfield AE. Guillain-Barre syndrome associated with *Campylobacter* infection. *Br Med J Clin Res Ed.* 17 juill 1982;285(6336):173-4.
66. Yoshida F, Yoshinaka H, Tanaka H, Hanashima S, Yamaguchi Y, Ishihara M, et al. Synthesis of the Core Oligosaccharides of Lipooligosaccharides from *Campylobacter jejuni*: A Putative Cause of Guillain–Barré Syndrome. *Chem – Eur J.* 14 janv 2019;25(3):796-805.
67. Yuki N, Taki T, Takahashi M, Saito K, Yoshino H, Tai T, et al. Molecular mimicry between GQ1b ganglioside and lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Fisher's syndrome. *Ann Neurol.* 1994;36(5):791-3.
68. Mazon M-C, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N. Infections à cytomégalovirus. *EMC - Mal Infect.* janv 2009;6(2):1-19.
69. Hadden RDM, Karch H, Hartung H-P, Zielasek J, Weissbrich B, Schubert J, et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain–Barré syndrome. *Neurology.* 2001;56(6):758–765.
70. Steininger C, Popow-Kraupp T, Seiser A, Gueler N, Stanek G, Puchhammer E. Presence of Cytomegalovirus in Cerebrospinal Fluid of Patients with Guillain-Barré Syndrome. *J Infect Dis.* 2004;189(6):984-9.
71. Kuijff ML, Ang CW, van Doorn PA, Niesters HGM, Jacobs BC. Presence or Absence of Cytomegalovirus in Cerebrospinal Fluid from Patients with Guillain-Barré Syndrome? *J Infect Dis.* 2006;193(10):1471-2.
72. Poropatich KO, Walker CLF, Black RE. Quantifying the association between *Campylobacter* infection and Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *J Health Popul Nutr.* déc 2010;28(6):545-52.
73. Koga M, Gilbert M, Li J, Koike S, Takahashi M, Furukawa K, et al. Antecedent infections in Fisher syndrome. *Neurology.* 2005;64(9):1605–1611.
74. Arca M, Bellot A, Dupont C, Bach N, Eckart P, Penniello-Valette M-J, et al. Infections extrapulmonaires à *Mycoplasma pneumoniae* : atteintes neurologique et rénale. *Arch Pédiatrie.* avr 2013;20(4):378-81.
75. Roussel P, Poulat A-L, Romaszko J-P, Labbé A, Sarret C. Formes neurologiques des infections à *Mycoplasma pneumoniae* : à propos de neuf cas pédiatriques. *Arch Pédiatrie.* juill 2015;22(7):699-707.
76. Garnier J-M, Noël G, Retornaz K, Blanc P, Minodier P. L'infection extrapulmonaire à *Mycoplasma pneumoniae*. *Arch Pédiatrie.* 1 avr 2005;12:S2-6.
77. Sinha S, Prasad KN, Jain D, Pandey CM, Jha S, Pradhan S. Preceding infections and anti-ganglioside antibodies in patients with Guillain–Barré syndrome: a single centre prospective case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(3):334-7.
78. Kusunoki S, Shiina M, Kanazawa I. Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to mycoplasma infection: Evidence of molecular mimicry. *Neurology.* 2001;57(4):736–738.

79. Narita M. Pathogenesis of Neurologic Manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Pediatr Neurol.* 2009;41(3):159-66.
80. Vinzio S, Andres E, Goichot B, Schlienger J. [Guillain-Barré syndrome and *Mycoplasma pneumoniae* infection]. *Ann Med Interne (Paris).* juin 2000;151(4):309—310.
81. Van Koningsveld R, Van Doorn PA, Schmitz PIM, Ang CW, Van der Meché FGA. Mild forms of Guillain-Barré syndrome in an epidemiologic survey in the Netherlands. *Neurology.* 2000;54(3):620–620.
82. Segondy M. Sérodiagnostic des infections à virus Epstein-Barr et difficultés d'interprétation. *Rev Francoph Lab.* mars 2019;2019(510):36-43.
83. Dowling PC, Cook SD. Role of infection in Guillain-Barré syndrome: Laboratory confirmation of herpesviruses in 41 cases. *Ann Neurol.* 1981;9(S1):44-55.
84. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Rozenberg F, Caudie C, Sharshar T, Lebon P, et al. Guillain-Barré syndrome, greater Paris area. *Emerg Infect Dis.* juin 2006;12(6):990-3.
85. Meyer P, Soëte S, Raynaud P, Henry V, Morin D, Rodière M, et al. Polyradiculonévrite aiguë et glomérulonéphrite extramembraneuse au décours d'une primo-infection à Epstein-Barr virus chez une patiente de 12 ans. *Arch Pédiatrie.* nov 2010;17(11):1535-9.
86. Batalla A-S, Benito D, Baumard S, Brodard V, Servettaz A, Jaussaud R, et al. Étude comparative des primo-infections à Epstein-Barr virus et à cytomégalovirus chez 52 patients immunocompétents. *Médecine Mal Infect.* janv 2011;41(1):14-9.
87. Laurent R. Varicelle – Zona. *EMC - Médecine.* juin 2005;2(3):276-83.
88. Mathis S, Gil R, Neau JP. Le zona et ses complications neurologiques. *Rev Neurol (Paris).* sept 2006;162(8-9):879-87.
89. Nouh A, Landais A, Segondy M, Blard JM, Pagès M. Paralysie faciale et infection du système nerveux par le virus VZV après une varicelle de l'adulte. *Rev Neurol (Paris).* oct 2004;160(10):980-2.
90. Yoshikawa T, Suzuki K, Suga S, Miyata E, Yamamoto H, Hosokawa T, et al. Immune response to gangliosides in a case of Guillain-Barré syndrome after varicella. *Arch Dis Child.* 2000;83(2):172–173.
91. Adelman M, Linington C. Molecular mimicry and the autoimmune response to the peripheral nerve myelin PO glycoprotein. *Neurochem Res.* sept 1992;17(9):887–891.
92. Friart J, Jeanty C. Zona Associe A Un Syndrome De Guillain-Barre Avec Hypotension Orthostatique: Revue des complications motrices du zona. *Acta Clin Belg.* juill 1956;11(4):365-82.
93. Charpentier C, Visseaux B, Damond F, Descamps D. Virus de l'immunodéficience humaine : aspects virologiques pour la pratique clinique. *EMC - Mal Infect.* 2018;16(1):1-14 [Article 8-050-B-15].
94. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
95. de Broucker T. Complications neurologiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Prat Neurol - FMC.* déc 2013;4(4):213-28.
96. Mateen FJ, Shinohara RT, Carone M, Miller EN, McArthur JC, Jacobson LP, et al. Neurologic disorders incidence in HIV+ vs HIV- men. *Neurology.* 2012;79(18):1873–1880.
97. Said G. Neuropathies périphériques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Neurologie [Internet].* 2002; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/11686/neuropathies-peripheriques-au-cours-de-l-infection>
98. Millogo A, Sawadogo A, Lankoandé D, Sawadogo AB. Syndrome de Guillain-Barré chez les patients infectés par le VIH à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Rev Neurol (Paris).* mai 2004;160(5):559-62.

99. Howlett WP, Vedeler CA, Nyland H, Aarli JA. Guillain-Barré syndrome in northern Tanzania: a comparison of epidemiological and clinical findings with western Norway. *Acta Neurol Scand.* 1996;93(1):44-9.
100. Thornton CA, Latif AS, Emmanuel JC. Guillain-Barré syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. *Neurology.* 1991;41(6):812-812.
101. DE GASPERI R, SOSA MAG, PATARCA R, BATTISTINI S, LAMOREUX MR, RAGHAVAN S, et al. Intrathecal Synthesis of Anti-Sulfatide IgG Is Associated with Peripheral Nerve Disease in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1996;12(3):205-11.
102. Merle H, Donnio A, Jean-Charles A, Guyomarch J, Hage R, Najioullah F, et al. Manifestations oculaires des arboviroses émergentes : dengue, chikungunya, infection à virus Zika, fièvre du Nil occidental et fièvre jaune. *J Fr Ophtalmol.* sept 2018;41(7):659-68.
103. Flavivirus - Creative Diagnostics [Internet]. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.creative-diagnostics.com/Flavivirus.htm>
104. Guillier A, Amazan E, Aoun A, Baubion E, Derancourt C. L'infection à Zika virus : mise au point. *Ann Dermatol Vénérologie.* août 2017;144(8-9):518-24.
105. Salinas S, Foulongne V, Loustalot F, Fournier-Wirth C, Molès J-P, Briant L, et al. Le virus Zika: L'émergence d'une menace. *médecine/sciences.* avr 2016;32(4):378-86.
106. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2536-43.
107. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet.* 2016;387(10027):1531-9.
108. Garcia E, Yactayo S, Nishino K, Millot V, Perea W, Briand S. Zika virus infection: global update on epidemiology and potentially associated clinical manifestations. 2016;(7):9.
109. Bell TM, Field EJ, Narang HK. Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch Für Gesamte Virusforsch.* juin 1971;35(2):183-193.
110. Lucchese G, Kanduc D. Zika virus and autoimmunity: From microcephaly to Guillain-Barré syndrome, and beyond. *Autoimmun Rev.* 2016;15(8):801-8.
111. Mons S, Ghawché F, Oehler E, Lastère S, Larre P. Epidémie de syndromes de Guillain-Barré durant l'épidémie de Zika en Polynésie française [Internet]. 2013 [cité 30 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.neuropathies-peripheriques.org/wp-content/uploads/2016/03/GBS-french-study.pdf>
112. Liens biologiques entre virus Zika, syndrome de Guillain-Barré et microcéphalie. *Rev Francoph Lab.* juin 2016;(483):23.
113. Mallet H-P, Vial A-L, Musso D. BILAN DE L'EPIDEMIE A VIRUS ZIKA EN POLYNESIE FRANCAISE, 2013-2014. *BISES.* mai 2015;13:8.
114. Epelboin L, Douine M, Carles G, Villemant N, Nacher M, Rousset D, et al. Épidémie de virus Zika en Amérique latine : quels enjeux pour la Guyane française en avril 2016 ? *Bull Société Pathol Exot.* mai 2016;109(2):114-25.
115. Tournebize P, Charlin C, Lagrange M. Manifestations neurologiques du chikungunya : à propos de 23 cas colligés à la Réunion. *Rev Neurol (Paris).* janv 2009;165(1):48-51.
116. Wielanek AC, Monredon JD, Amrani ME, Roger JC, Serveaux JP. GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME COMPLICATING A CHIKUNGUNYA VIRUS INFECTION. *Neurology.* 2007;69(22):2105-2107.
117. Balavoine S, Pircher M, Signate A, Valentino R, Lannuzel A, Madeux A, et al. Le syndrome de Guillain Barré, une complication non rare du Chikungunya : expérience des Antilles françaises [Internet]. 2015 [cité 30 janv 2019]. Disponible sur:

<https://docplayer.fr/68537519-Le-syndrome-de-guillain-barre-une-complication-non-rare-du-chikungunya-experience-des-antilles-francaises.html>

118. Stegmann-Planchard S, Gallian P, Tressières B, Lannuzel A, Signaté A, Cabié A, et al. Le chikungunya, un facteur de risque de syndrome de Guillain-Barré. *Médecine Mal Infect.* juin 2018;48(4):S16.
119. Simon O, Billot S, Guyon D, Daures M, Descloux E, Gourinat A-C, et al. Complications neurologiques survenant à la phase aiguë de l'infection par le virus de la dengue : à propos de 3 cas de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante aiguë. *Rev Neurol (Paris).* avr 2014;170:A163-4.
120. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E, Dabernat H. Infections à *Haemophilus* en pédiatrie. EMC Elsevier Masson SAS Paris *Mal Infect* 8-017-F-15. 2007;10.
121. Mori M, Kuwabara S, Miyake M, Noda M, Kuroki H, Kanno H, et al. *Haemophilus influenzae* infection and Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 2000;123(10):2171-8.
122. Mori M, Kuwabara S, Miyake M, Dezawa M, Adachi-Usami E, Kuroki H, et al. *Haemophilus influenzae* has a GM1 ganglioside-like structure and elicits Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 1999;52(6):1282-1282.
123. Blot M, Chavanet P, Piroth L. La grippe : mise au point pour les cliniciens. *Rev Médecine Interne.* mars 2019;40(3):158-65.
124. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand M, Enouf V, et al. Guillain-Barré Syndrome and Influenza Virus Infection. *Clin Infect Dis.* janv 2009;48(1):48-56.
125. Martin C. Le syndrome de Guillain-Barré (SGB). *DARU Hôp Nord - MARSEILLE.* :5.
126. Tam C, O'Brien S, Rodrigues L. Influenza, *Campylobacter* and *Mycoplasma* Infections, and Hospital Admissions for Guillain-Barré Syndrome, England. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(12):1880-7.
127. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barré Syndrome and Preceding Infection with *Campylobacter*, Influenza and Epstein-Barr Virus in the General Practice Research Database. Montgomery J, éditeur. *PLOS ONE.* 4 avr 2007;2(4):e344.
128. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the Temporal Association of Guillain-Barre Syndrome With Influenza Vaccine and Influenzalike Illness Using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol.* 25 nov 2008;169(3):382-8.
129. Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, Hawken S, Wilson K, Rosella LC, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis.* sept 2013;13(9):769-76.
130. Ismail EAR, Shabani IS, Badawi M, Sanaa H, Madi S, Al-Tawari A, et al. An Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Study of Childhood Guillain-Barré Syndrome in Kuwait: Is It Related to the Oral Polio Vaccine? *J Child Neurol.* oct 1998;13(10):488-92.
131. Bricaire F. Vaccination antigrippe A (H1N1) : analyse rétrospective 2009. *Antibiotiques.* déc 2010;12(4):243-8.
132. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retalliau HF, et al. GUILLAIN-BARRE SYNDROME FOLLOWING VACCINATION IN THE NATIONAL INFLUENZA IMMUNIZATION PROGRAM, UNITED STATES, 1976-1977. *Am J Epidemiol.* août 1979;110(2):105-23.
133. Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP, Cox N, Fitzgerald C, Ung H, et al. Anti-Ganglioside Antibody Induction by Swine (A/NJ/1976/H1N1) and Other Influenza Vaccines: Insights into Vaccine-Associated Guillain-Barré Syndrome. *J Infect Dis.* 15 juill 2008;198(2):226-33.
134. Juurlink DN. Guillain-Barré Syndrome After Influenza Vaccination in Adults: A Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 13 nov 2006;166(20):2217.

135. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barré Syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 Influenza Vaccines. *N Engl J Med*. 17 déc 1998;339(25):1797-802.
136. De Wals P, De Serres G, Deceuninck G, Ouakki M, Toth E, Institut national de santé publique du Québec, et al. Risque de survenue du syndrome de Guillain-Barré à la suite de l'administration de vaccins pandémiques A(H1N1) durant l'automne 2009 dans la province de Québec rapport de recherche. Montréal: Institut national de santé publique du Québec; 2012.
137. Grave C, Boucheron P, Rudant J, Mikaeloff Y, Tubert-Bitter P, Escolano S, et al. Vaccination antigrippale et risque de syndrome de Guillain-Barré : étude par la méthode d'analyse des séries de cas à partir des données du Système national des données de santé (2010–2014). *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. mars 2019;67:S90-1.
138. WHO | Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 17–18 June 2009, 7 August 2009, vol. 84, 32 (pp 325–332) [Internet]. WHO. [cité 7 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/wer/2009/wer8432.pdf?ua=1>
139. Moukafih B, Lachhab Z, Moutaouakkil Y, Fettah H, Ahizoune A, Tadlaoui Y, et al. Syndrome de Guillain-Barré sous un vaccin méningococcique conjugué : Menveo®. *Thérapie* [Internet]. janv 2019 [cité 1 mars 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1269909/syndrome-de-guillain-barre-sous-un-vaccin-meningoc>
140. De Wals P, Deceuninck G, Boucher R, Ouakki M. Risk of Guillain-Barré Syndrome following Serogroup C Meningococcal Conjugate Vaccine in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 15 avr 2008;46(8):e75-7.
141. Myers TR, McNeil MM, Ng CS, Li R, Lewis PW, Cano MV. Adverse events following quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine (Menveo®) reported to the Vaccine Adverse Event Reporting system (VAERS), 2010–2015. *Vaccine*. mars 2017;35(14):1758-63.
142. OMS | Réactions allergiques suite à la vaccination antigrippale [Internet]. WHO. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/influenza/allergic_reactions/Jun_2007/fr/
143. Mahmoud Zureik, Rosemary Dray-Spira, Sara Miranda, Cédric Collin, Alain Weill, Christophe Chaignot. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique, Rapport final. ANSM. 2 sept 2015;92.
144. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Chapman J, Shoenfeld Y. Guillain-Barré Syndrome—A Classical Autoimmune Disease Triggered by Infection or Vaccination. *Clin Rev Allergy Immunol*. avr 2012;42(2):121–130.
145. Chen EY, Stratton C, Mercer B, Hohler A, Tannoury TY, Tannoury C. Guillain-Barré Syndrome After Elective Spinal Surgery: *J Am Acad Orthop Surg*. août 2017;25(8):587-93.
146. Gensicke H, Datta AN, Dill P, Schindler C, Fischer D. Increased incidence of Guillain-Barré syndrome after surgery. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1239-44.
147. Hanf M, Quantin C, Farrington P, Benzenine E, Hocine NM, Velten M, et al. Validation of the French national health insurance information system as a tool in vaccine safety assessment: Application to febrile convulsions after pediatric measles/mumps/rubella immunization. *Vaccine*. 2013;31(49):5856-62.
148. Doets AY, Jacobs BC, van Doorn PA. Advances in management of Guillain-Barré syndrome: *Curr Opin Neurol*. juill 2018;1-10.
149. Delannoy A, Rudant J, Chaignot C, Bolgert F, Mikaeloff Y, Weill A. Guillain-Barré syndrome in France: a nationwide epidemiological analysis based on hospital discharge data (2008–2013). *J Peripher Nerv Syst*. 2017;22(1):51-8.
150. Le Saux S, Weyand CM, Goronzy JJ. Mechanisms of immunosenescence: lessons from models of accelerated immune aging. *Ann N Y Acad Sci*. janv 2012;1247:69-82.

151. Prelog M. Aging of the immune system: A risk factor for autoimmunity? *Autoimmun Rev.* 2006;5(2):136-9.
152. Roodbol J, de Wit M-CY, Aarsen FK, Catsman-Berrevoets CE, Jacobs BC. Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome in children. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19(2):121-6.
153. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 1993;43(10):1911–1911.
154. Uncini A. A common mechanism and a new categorization for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Exp Neurol.* 2012;235(2):513-6.
155. Umapathi T, Tan EY, Kokubun N, Verma K, Yuki N. Non-demyelinating, reversible conduction failure in Fisher syndrome and related disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(9):941–948.
156. Halstead SK, Zitman FMP, Humphreys PD, Greenshields K, Verschuuren JJ, Jacobs BC, et al. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain.* 9 janv 2008;131(5):1197-208.
157. Zhang G, Lehmann HC, Bogdanova N, Gao T, Zhang J, Sheikh KA. Erythropoietin Enhances Nerve Repair in Anti-Ganglioside Antibody-Mediated Models of Immune Neuropathy. *PLOS ONE.* 2011;6(10):1-12.
158. Pineda AAM, Minohara M, Kawamura N, Matsushita T, Yamasaki R, Sun X, et al. Preventive and therapeutic effects of the selective Rho-kinase inhibitor fasudil on experimental autoimmune neuritis. *J Neurol Sci.* 2011;306(1):115-20.
159. Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. Pérou- Dernière minute [Internet]. France Diplomatie. 2019 [cité 5 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs/conseils-par-pays-destination/perou/>
160. Sistema de vigilancia epidemiológica del Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades [Internet]. 2019 [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/sg/2019/salaSGB120619.pdf>
161. Morvan J. Plus de 500 cas de syndrome de Guillain-Barré au Pérou [Internet]. MesVaccins.net. 2019 [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/13943-plus-de-500-cas-de-syndrome-de-guillain-barre-au-perou>
162. Munayco CV, Soto Cabezas MG, Reyes MF, Arica Gutiérrez JA, Napanga Saldaña O. [Epidemiology of guillain-barré syndrome in Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2019;36(1):10—16.
163. Díaz-Soto S, Chavez K, Chaca A, Alanya J, Tirado-Hurtado I. Outbreak of Guillain-Barre syndrome in Peru. *eNeurologicalSci.* mars 2019;14:89-90.
164. Rodríguez-Morales AJ, Failoc-Rojas VE, Díaz-Vélez C. Gastrointestinal, respiratory and/or arboviral infections? What is the cause of the Guillain-Barré syndrome epidemics in Perú? Current status – 2019. *Travel Med Infect Dis.* juin 2019;S1477893919301127.
165. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain.* 26 oct 2013;137(1):33-43.

Annexe

Tableau 34 : Niveaux de certitude selon la collaboration internationale de Brighton(165)

Critères de diagnostic	Niveau de certitude diagnostique			
	1	2	3	4
Faiblesse bilatérale et flasque des membres	+	+	+	+/-
Diminution ou absence des réflexes ostéo-tendineux dans les membres faibles	+	+	+	+/-
Profil monophasique avec un intervalle de 12 heures à 28 jours entre le début de la faiblesse et son maximum	+	+	+	+/-
Nombre de cellules dans le LCR < 50 / µl (globules blancs)	+	+ ¹	-	+/-
Concentration en protéines du LCR > valeur normale (Protéinorachie augmentée)	+	+/- ¹	-	+/-
Signes électro-physiologiques compatibles avec un des sous-types du SGB	+	+/-	-	+/-
Absence de diagnostic alternatif expliquant la faiblesse	+	+	+	+

+ :Présent

- :Absent

+ / - :Plus ou moins présent

¹: Si le LCR n'est pas prélevé ou si les résultats ne sont pas disponibles, les résultats d'électrophysiologie doivent être compatibles avec un SGB. (+ :Présent ; - :Absent ; + / - :Plus ou moins présent)

Un niveau 1 de certitude diagnostique correspond à un tableau clinique complet, des études de conductions nerveuses compatibles avec un SGB, une augmentation de la protéinorachie à l'analyse du LCR avec une cytorachie inférieure à 50 éléments/µl et une absence de diagnostic alternatif expliquant les symptômes.

Un niveau 2 de certitude diagnostique correspond à un tableau clinique complet sans autres diagnostics alternatifs, avec des études de conductions nerveuses compatibles avec un SGB ou avec des analyses du LCR dans lesquelles la cytorachie est inférieure à 50 éléments/µl (avec ou sans protéinorachie).

Un niveau 3 de certitude diagnostique correspond à un tableau clinique complet sans autres diagnostic permettant d'expliquer les symptômes(136).

RÔLE D'AGENTS PATHOGÈNES DANS LA SURVENUE DU SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

RÉSUMÉ :

Le syndrome de Guillain-Barré est une polyradiculonévrite aiguë inflammatoire d'origine auto-immune présentant diverses formes. L'origine dysimmunitaire de ce syndrome est le plus souvent post-infectieuse et l'on retrouve chez 2/3 des patients une infection des voies respiratoires ou digestives précédant le début des symptômes. Au niveau physiopathologique de nombreux arguments sont en faveur de l'implication d'un mécanisme de mimétisme moléculaire dans lequel des anticorps anti-gangliosides, issus d'une immunité croisée entre un agent pathogène et des gangliosides présents au niveau du système nerveux périphérique, sont responsables de lésions des nerfs périphériques à l'image de *Campylobacter jejuni* qui est le principal agent pathogène associé à la survenue de SGB. De nombreux autres agents pathogènes peuvent également être impliqués, de façon plus ou moins évidente, dans la survenue de ce syndrome.

TITLE : Role of pathogens in the occurrence of Guillain-Barré syndrome

ABSTRACT :

Guillain-Barré syndrome is an acute inflammatory polyradiculoneuropathy of autoimmune origin with various forms. The dysimmunitary origin of this syndrome is most often post-infectious and 2/3 of patients have a respiratory or digestive tract infection before the onset of symptoms. Concerning physiopathology, there are many arguments in favour of the involvement of a molecular mimicry mechanism in which anti-ganglioside antibodies, resulting from cross immunity between a pathogen and gangliosides present in the peripheral nervous system, are responsible for damage to peripheral nerves such as *Campylobacter jejuni*, which is the main pathogen associated with the occurrence of GBS. Many other pathogens may also be involved, more or less obviously, in the occurrence of this syndrome.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLÉS :

Syndrome de Guillain-Barré - Agents pathogènes - Infection - Immunologie - Anticorps - Mimétisme moléculaire - Diagnostic - Génétique - Thérapie - Épidémiologie - Électrophysiologie - Vaccination

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté de sciences pharmaceutiques de Toulouse
35 chemin des Maraîchers
31400 Toulouse

Directeur de thèse : BERGÉ Mathieu