

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Pr Claude MARTIN

DARU Hôpital Nord - MARSEILLE

1. Aspects cliniques

Le SGB, également appelé polyradiculonévrite démyélinisante inflammatoire aiguë (PDIA), est une démyélinisation rapide d'origine dysimmunitaire des nerfs périphériques qui se traduit par une paralysie d'installation rapide mais progressive, ascendante et symétrique, débutant le plus souvent au niveau des membres inférieurs.

L'évolution de la maladie est caractérisée en 3 phases :

- une **phase d'extension** des paralysies durant au maximum 1 mois, souvent inférieure à 15 jours, mais qui peut être très rapide avec une installation en moins de 24 heures. Elle débute le plus couramment au niveau des membres inférieurs et évolue de façon ascendante et symétrique. Les symptômes habituels sont des paresthésies des extrémités, des douleurs parfois importantes, une faiblesse musculaire et le plus souvent un déficit moteur. Une surveillance est nécessaire, en particulier en raison de l'atteinte possible des muscles respiratoires et de la déglutition.
- une **phase de plateau** de quelques jours à quelques mois. Elle est caractérisée par : un déficit moteur partiel ou total (tétraplégie, atteinte des muscles respiratoires) ; une abolition des réflexes ostéotendineux, des troubles de la sensibilité (paresthésies, atteinte de la sensibilité tactile et profonde), une atteinte des nerfs crâniens (paralysie faciale périphérique uni ou bilatérale, troubles de la déglutition) ; des troubles végétatifs survenant surtout dans les formes extensives (instabilité tensionnelle, troubles du rythme cardiaque), hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique, et une dissociation albuminocytologique au niveau du liquide céphalo-rachidien.
- une **phase de récupération** plus lente sur plusieurs mois. La récupération peut être totale ou partielle avec des séquelles motrices dans environ 10% des cas.

2. Diagnostic

Le diagnostic peut être difficile pour un médecin généraliste, urgentiste ou réanimateur non spécialisé. Un bilan en milieu hospitalier est nécessaire dès la phase d'extension pour porter le diagnostic et écarter un certain nombre d'affections également responsables de troubles neurologiques rapidement progressifs. Ce bilan peut nécessiter selon le tableau clinique des examens complémentaires particuliers : IRM cérébrale, IRM médullaire, examens biologiques, test pharmacologique à l'Edrophonium. Une ponction lombaire doit être pratiquée pour rechercher une dissociation albuminocytologique, cependant le liquide céphalo-rachidien est souvent normal la 1^{ère} semaine. L'électromyogramme confirme la démyélinisation et peut aussi identifier les patients à risque de recourir à la ventilation mécanique.

Il est recommandé de diriger en urgence tout patient avec une suspicion de SGB vers un spécialiste neurologue.

Une hospitalisation est absolument nécessaire, afin de réaliser rapidement les examens nécessaires et d'effectuer une surveillance durant la phase d'extension, en particulier en raison des risques d'atteinte des muscles respiratoires puis des nerfs crâniens. Une défaillance respiratoire qui justifie une prise en charge en réanimation médicale survient en effet chez 25 % des patients.

Chez certains patients les troubles sensitifs prédominent et il est prudent de les garder sous surveillance au minimum 48 heures avant de les renvoyer à leur domicile.

3. Prise en charge thérapeutique

Le traitement comprend des mesures symptomatiques destinées à lutter contre les conséquences de la paralysie musculaire et nécessitant la proximité d'un service de réanimation (nursing, kinésithérapie, prévention des complications thromboemboliques, nutrition entérale si besoin, etc...), et des mesures spécifiques destinées à lutter contre le processus de démyélinisation et donc à limiter l'importance des paralysies. Ces mesures sont soit les échanges plasmatiques soit des immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV). Elles doivent être utilisées le plus tôt possible, durant la phase d'extension des paralysies.

Le risque de séquelles sera d'autant moins important que le traitement est mis en place précocement.

4. Pronostic

Même si la plupart des patients récupèrent, approximativement 10 % des patients conservent des troubles moteurs 1 an après le début des symptômes, et environ 5 % décèdent ; d'où l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces.

5. Etiologie

La survenue d'un SGB est précédée dans 60 à 70 % des cas d'un épisode infectieux aigu viral ou bactérien (infection des voies respiratoires ou gastro-intestinale notamment à *Campylobacter jejuni*) dans les 3 semaines à 1 mois précédant la maladie.

La grippe est considérée comme un facteur de risque possible du SGB aussi bien par les cliniciens que dans des études ayant mis en évidence une association temporelle avec la présence d'un antécédent de grippe dans les semaines précédant la survenue d'un SGB. Le rôle de la vaccination antigrippale a été pour la première fois évoqué lors de la campagne de vaccination contre le virus A/New-Jersey/H1N1 de 1976 aux Etats-Unis. Les études réalisées depuis, sur les vaccins contre la grippe saisonnière, n'ont pas montré d'augmentation du risque ou une augmentation très faible.

6. Syndrome de Guillain-Barré chez l'enfant et l'adolescent

Les SGB sont plus rares chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte et exceptionnels chez le nourrisson. Les patients guérissent quasiment tous sans séquelle motrice. Chez le petit enfant, les signes sensitifs inauguraux parfois prédominants peuvent rendre le diagnostic difficile.

Données épidémiologiques sur le syndrome de Guillain-Barré

1. Population générale

L'incidence annuelle du SGB dans la population générale est estimée entre 0,4 et 4 cas/100 000 dans le monde, et entre 1 et 2 cas/100 000 en Europe.

Le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) fournit les éléments de réponse les plus exhaustifs pour la France à partir des données d'hospitalisation et renseigne ainsi le nombre de patients hospitalisés avec un SGB en 2008, ainsi que la répartition par sexe et tranche d'âge. Selon que le diagnostic soit principal ou associé, il a été observé en France en 2008 entre 1 500 et 2 700 cas, soit une incidence de 2,5 à 4,5 cas pour 100 000 habitants par an. Cependant, il est suspecté qu'une partie des cas de la limite supérieure de l'intervalle soit des cas prévalents ré-hospitalisés pour SGB ou d'autres raisons. De plus, l'indication « SGB » dans le code G61.0 dans la CIM10 du PMSI ne signifie pas forcément que le patient ait bien eu un SGB avéré, certains cas de suspicion de SGB ont pu être codés G61.0. Ainsi, même si la qualité du codage dans le PMSI n'est pas remise en question, l'hypothèse d'un surcodage en l'absence de confirmation de diagnostic peut être formulée. Il serait par conséquent raisonnable de retenir l'incidence moyenne de 3,5 cas pour 1 000 000 habitants par an. Il est à noter que ce taux « PMSI » est presque 2 fois supérieur aux chiffres cités en Europe. Le travail de détermination de l'incidence du SGB à partir des données

du PMSI en tenant compte du chaînage des séjours par patient qui est actuellement en cours donnera des données précieuses qui permettront d'affiner cette analyse.

L'incidence et le délai de récupération augmentent avec l'âge (cf Tableau I). La fréquence est un peu plus élevée chez l'homme que chez la femme (sexe ratio M/F = 1,5).

Tableau I. Données PMSI par classe d'âge : Age des patients pour les 1936 séjours pour SGB en diagnostic principal en 2008 (correspondant à 1523 patients, 899 hommes et 624 femmes) :

Tranche d'âge	Total		cumul	répartition
	Hospitalisation Complète	HDJ		
< 2 mois	1	0	1	0,1%
[2-6 mois[0	0	0	0,0%
[6-24 mois[10	1	11	0,6%
[2-8 ans]	73	6	79	4,1%
[9-17 ans]	77	21	98	5,1%
[18-44 ans]	403	72	475	24,5%
[45-60 ans]	477	35	512	26,4%
[61-65 ans]	162	20	182	9,4%
> 65 ans	536	42	578	29,9%
TOTAL	1 739	197	1936	100,0%

D'après les données du PMSI et dans l'attente des analyses de l'InVS, l'incidence de SGB hospitalisés dans la population française serait d'environ 3,5 pour 100 000 habitants par an, soit très supérieure aux chiffres habituellement cités pour l'Europe, de 1 et 2 cas pour 100 000 habitants. Cette différence implique que les données PMSI soient analysées plus avant pour repérer les cas uniquement incidents de SGB en 2008.

2. Population atteinte de la grippe et population vaccinée contre la grippe

Les études disponibles permettent difficilement d'appréhender l'association grippe, vaccination antigrippale et survenue de SGB. Ces études ont été réalisées dans des contextes d'épidémie ou de vaccination différents, et ont des méthodologies variées (cohortes, cas-témoins, séries de cas autocontrôlés...) avec des données exprimées soit en risque relatif, soit en odds-ratio, soit en risque attribuable, rendant difficile toute comparaison.

Aussi toute tentative de modélisation pour prévoir les risques de survenue de SGB pendant la période pandémique est hasardeuse, en raison de la difficulté à estimer les niveaux de risque propres, inhérents à la grippe saisonnière/pandémique ou à la vaccination saisonnière/pandémique.

D'après les données disponibles, aucune relation causale entre le vaccin de la grippe saisonnière et le SGB ne peut être établie à ce jour. L'excès de risque de SGB au décours d'une vaccination antigrippale saisonnière est très faible, voire nul dans certaines études.

Par ailleurs, la grippe elle-même doit être considérée comme un facteur de risque de survenue du SGB.

2a. Grippe et syndrome de Guillain-Barré

Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur le lien entre infection grippale et SGB (cf Tableau II. Synthèse des études). Cependant les experts présents disent constater une augmentation des hospitalisations pour SGB en période d'épidémie de grippe saisonnière. Cette donnée pourra être précisée avec l'évaluation de la répartition mensuelle des cas de SGB.

- Une première étude écologique britannique a montré que, sur la période allant de 1993 à 2002, le nombre d'hospitalisations pour SGB augmentait parallèlement au nombre de grippes confirmées microbiologiquement (Tam, 2006).
- D'autres études également réalisées au Royaume-Uni à partir des données du GPRD, ont évalué l'association entre grippe et survenue de SGB.

- Une étude cas-témoin a estimé l'odds ratio dans les 2 mois post-grippe à 18,64 (7,49-46,37) témoignant d'une forte association entre la grippe et la survenue de SGB (Tam, 2007) ;
- Une étude de cohorte sur 775 cas exploitables de SGB identifiés à partir de la base GPRD entre 1990 et 2005 (690 individus) n'a pas mis en évidence de risque relatif significatif de SGB dans les 90 jours post-vaccination, en revanche, le risque relatif de SGB était significativement augmenté dans les 90 jours post-grippe (7,35 (4,36-12,38)) et dans les 30 jours post-grippe (16,64 (9,37-29,54)) (Stowe, 2009).

Dans les 2 études citées ci-dessus, l'infection par le virus de la grippe n'a pas été confirmée par microbiologie, aussi leurs résultats imposent la prudence pour estimer le risque de SGB lié à la grippe. Cependant, même en l'absence de confirmation microbiologique, la forte augmentation du risque observé est en faveur d'une association entre grippe et SGB.

- La seule étude qui montre une augmentation du risque de SGB liée à la grippe confirmée par analyse sérologique est celle réalisée par le service de réanimation de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches. Dans cette étude, parmi les 405 patients hospitalisés pour SGB entre 1996 et 2004, 14 cas ont été identifiés avec antécédent récent de grippe A (n = 10) ou B (n = 4), tous confirmés sérologiquement. En se basant sur le nombre moyen de gripes diagnostiquées en Ile de France et le pourcentage de SGB pris en charge à Garches dans cette même région, l'incidence a été estimée à 4 à 7 cas de SGB liés à la grippe pour 100 000 sujets infectés (Sivadon-Tardy, 2009).

Parmi les études publiées sur l'association entre grippe et survenue de syndrome de Guillain-Barré, seule celle de l'équipe de réanimation de l'hôpital de Garches a confirmé la présence du virus grippal par diagnostic sérologique. Dans cette étude, l'incidence de syndromes de Guillain-Barré liés à la grippe A est estimée à 4 à 7 cas pour 100 000 sujets grippés. Il faut cependant noter que cette incidence a été estimée par extrapolation à partir de données obtenues sur un petit échantillon.

2b. Vaccin antigrippal et syndrome de Guillain-Barré

- Vaccin contre la grippe A(H1N1) et syndrome de Guillain-Barré

L'association entre vaccination antigrippale et survenue d'un SGB a été évoquée pour la première et unique fois en 1976 aux Etats-Unis. La campagne de vaccination contre le virus A/New Jersey/H1N1 (virus entier inactivé sans adjuvant), a été arrêtée suite à une augmentation du nombre de cas rapportés de SGB. L'étude rétrospective des 1 098 patients ayant présenté un SGB entre le 1^{er} octobre 1976 et le 31 janvier 1977 dans 50 états a montré que 532 avaient été récemment vaccinés contre le virus A/New Jersey/H1N1 avant la survenue des premiers symptômes, et 543 patients n'avaient pas été vaccinés.

Au total, plus de 500 cas de SGB dont 25 décès ont été notifiés parmi les 45 millions de personnes vaccinées contre le virus A/New Jersey/H1N1. Une augmentation significative du risque relatif a été observée chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés, chez les plus de 17 ans (RR dans les 6 semaines suivant la vaccination = 9,2 [6,2-10,3]) et au total (RR dans les 6 semaines suivant la vaccination = 7,6 [6,7-8,6]). De plus, dans les 10 premières semaines suivant la vaccination, le risque attribuable à la vaccination, dans la population des plus de 17 ans, a été estimé à 9.5 cas par millions de vaccinés, soit un risque attribuable d'environ 1 pour 100 000 vaccinés (Schonberger, 1979).

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer l'association retrouvée entre vaccin A/New Jersey/H1N1 et SGB. Parmi celles-ci, une possible contamination des lots de vaccins a été évoquée. Divers contaminants ont été soupçonnés, en particulier la présence d'une Salmonelle ou d'un *Campylobacter jejuni* bien que ce dernier ait été exclu. Par ailleurs, l'injection du vaccin à des souris a entraîné la production d'anticorps anti-gangliosides et anti-hémagglutinines. Or, certains sous-groupes de patients présentant un SGB développent des anticorps anti-gangliosides. Cependant, aucune preuve directe étayant cette hypothèse n'a été apportée (Evans, 2009 ; Safranek, 1991 ; Nachamkin, 2008).

De plus, les données ont été évaluées par la suite par un certain nombre d'experts, et aucun n'a conclu de façon certaine qu'il existait un lien entre la survenue des SGB observés en 1976 et le vaccin A/New Jersey/H1N1. En effet, les données anamnestiques cliniques et microbiologiques (recherche d'antécédents d'épisodes infectieux en particulier par *Campylobacter jejuni* ou par le virus grippal) ne sont pas connues. On ne peut exclure la grippe elle-même, consécutive à un échec vaccinal.

L'étude citée ci-dessus est la seule concernant une vaccination contre un virus A(H1N1).

- Vaccin contre la grippe saisonnière et syndrome de Guillain-Barré

Les études réalisées par la suite, concernent toutes des vaccins contre la grippe saisonnière, et sont contradictoires quant à l'association entre la vaccination antigrippale et la survenue de SGB (voir Tableau II. Synthèse des études).

La plupart des études n'ont pas mis en évidence d'association entre vaccination antigrippale et SGB, à l'exception des trois suivantes :

- Une première étude canadienne portant sur l'impact des campagnes de vaccination de 1992 à 2004 sur le nombre d'hospitalisations pour SGB a mis en évidence un RR = 1,45 (1,05-1,99) dans les semaines 2 à 7 suivant la vaccination par rapport à une période contrôle. Cependant une deuxième analyse n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative du nombre des admissions hospitalières pour SGB après l'introduction du programme de vaccination collective en octobre 2000 ; une association temporelle entre vaccination et survenue du SGB n'a donc pas été observée (Juurlink, 2006).
- Une deuxième étude réalisée en 1990-1991 sur une cohorte de sujets vaccinés a mis en évidence un risque relatif de 3,0 (1,5-6,3) chez les 18-64 ans vaccinés, cet excès de risque n'a pas été retrouvé chez les plus de 65 ans. Encore une fois, ces résultats sont à prendre avec beaucoup de précaution dans la mesure où les résultats n'ont été publiés que sous la forme d'un abstract (Chen, 1992).
- Aux Etats-Unis, l'étude effectuée dans 4 états sur 2 années, 1992-93 et 1993-94, a mis en évidence un excès de risque chez les vaccinés d'environ 1 cas pour 1 000 000 (RR = 1,7 [1,0-2,8], p=0,04 après ajustement sur âge, sexe, saison) (Lasky, 1998).

La seule étude concernant une campagne de vaccination contre un virus A(H1N1) met en évidence un risque attribuable à la vaccination antigrippale d'environ un cas pour 100 000 sujets vaccinés chez les plus de 17 ans. Cependant, aucune donnée n'est disponible pour permettre de confirmer le lien entre la vaccination et le SGB (absence de diagnostic différentiel).

Les autres études ont porté sur le risque de SGB au décours d'une vaccination contre la grippe saisonnière. Les résultats sont contradictoires, sujets à interprétation. A noter que l'étude réalisée aux États-Unis sur 2 périodes de grippe saisonnière met en évidence un excès de risque très faible d'environ 1 cas pour 1 000 000 vaccinés.

Texte établi à partir d'un document de l'Afssaps (Direction de l'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques Service de l'évaluation et de la surveillance du risque, et de l'information sur le médicament.