

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 octobre 2023
Par Mme DULOT Fanny**

**Le syndrome de Guillain-Barré : thérapeutiques
actuelles et perspectives d'essais cliniques**

Membres du jury :

Président : Patrick Duriez, Professeur des Universités, Lille

Directeur, conseiller de thèse : Coralie Hutchison, Directrice des opérations cliniques, VCLS

Assesseur(s) : Caroline Lemarchand, Cheffe du développement pharmaceutique, Orphelia Pharma

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82

M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87

M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

I. Civ.	II. Nom	III. Prénom	IV. Service d'enseignement	V. Section VI. CNU
VII. Mme	VIII. CUCCHI	IX. Malgorzata	X. Biomathématiques	XI. 85
XII. M.	XIII. DUFOSSEZ	XIV. François	XV. Biomathématiques	XVI. 85
XVII. M.	XVIII. FRIMAT	XIX. Bruno	XX. Pharmacologie,	XXI. 85
XXII. M.	XXIII. GILLOT	XXIV. François	XXV. Droit et Economie	XXVI. 86
XVII. M.	XVIII. MASCAUT	XXIX. Daniel	XXX. Pharmacologie,	XXXI. 86
XXII. M.	XXIII. MITOUMBA	XXIV. Fabrice	XXV. Biopharmacie, Pharmacie	XXXVI. 86
XVII. M.	XVIII. PELLETIER	XXIX. Franck	XL. Droit et Economie	XLI. 86
XLII. M.	XLIII. ZANETTI	XLIV. Sébastien	XLV. Biomathématiques	XLVI. 85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Patrick DURIEZ,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ma soutenance de thèse et pour votre réactivité pour la finalisation de ma thèse.

A ma directrice de thèse, Madame Coralie HUTCHISON,

Je te remercie infiniment d'avoir accepté ce rôle et tout ce qu'il impliquait (revoir ma thèse pendant tes jours de repos, risquer l'overdose de Guillain-Barré, et pire, faire un voyage d'inch' Nord pour ma soutenance).

Merci également pour tout ce que tu m'apprends au quotidien, mais aussi pour ton humour, ton écoute et tes conseils.

A Madame Caroline LEMARCHAND,

Merci à toi de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de soutenance de thèse. J'ai beaucoup appris grâce à toi au cours de mon stage chez Orphelia qui a représenté un levier important pour la fin de mes études et mon début de carrière.

A ma mère et mon frère,

Un immense merci à vous deux d'avoir été là durant toutes mes études. Merci pour tous les sacrifices que vous avez fait pour moi, pour toute l'aide et le support moral que vous m'avez apportés. Nous sommes sortis ensemble de beaucoup de difficultés et je suis heureuse de pouvoir partager la finalité de mes études avec vous.

A mes amis Manon, Pierre et Gautier,

Merci d'avoir égayé mes études par nos innombrables soirées, planifiées ou improvisées, par la recherche du meilleur bar de Lille, et surtout par votre humour en toutes circonstances. Je n'ai pas de doute sur le fait que notre amitié, bien que nous soyons dispatchés géographiquement, perdurera.

A mon amie Chloé,

Et à nos nombreux Skype de travail et appels qui nous ont permis de nous soutenir durant nos études et d'en venir à bout. Merci à toi.

A Robin,

Merci pour ta patience, ton soutien et tes encouragements durant la réalisation de ce travail et toutes mes autres réalisations. Merci d'être le meilleur partenaire de vie possible.

**Le syndrome de Guillain-Barré : thérapeutiques
actuelles et perspectives d'essais cliniques**

Sommaire

Remerciements	10
Sommaire	13
Liste des abréviations	15
Table des figures	17
I. Introduction	18
II. Caractéristiques du syndrome de Guillain-Barré	19
1. Historique	19
2. Epidémiologie du SGB	20
3. Sous-types du syndrome de Guillain-Barré	21
a. Sous-type PIDA.....	23
b. Sous-types AMAN/AMSAN.....	24
c. Syndrome de Miller-Fisher.....	24
d. Encéphalite de Bickerstaff.....	25
4. Infections à l'origine du SGB	26
a. Campylobacter Jejuni	26
i. Généralités	26
ii. Pathogénèse.....	26
iii. Méthode de détection de <i>C.jejuni</i>	30
b. Mycoplasma pneumonia.....	30
c. Cytomegalovirus.....	30
d. Virus Zika	31
e. SRAS-CoV-2.....	32
f. SGB et vaccination.....	32
g. Autres causes plus rares.....	33
5. Diagnostic	34
a. Critères diagnostiques.....	34
b. Diagnostic différentiel	36
c. Diagnostic chez l'enfant	38
6. Evolution et pronostic de la maladie	38
a. Evolution du SGB	38
b. Pronostic	39
III. Thérapeutiques actuelles du SGB	42
1. Prise en charge	42
2. Echange plasmatique	43
a. Historique et mécanisme d'action de l'échange plasmatique	43
b. Utilisation de l'échange plasmatique dans le cadre du SGB	46
3. Immunoglobulines	47
a. Historique et mécanisme d'action des immunoglobulines	47
b. Effets indésirables des immunoglobulines.....	50

c.	Utilisation des immunoglobulines dans le SGB	50
4.	Limites des thérapies actuelles pour le SGB.....	51
IV.	Recherche d'autres thérapeutiques et essais cliniques.....	54
1.	Modèle animal de référence dans la recherche de traitements contre le SGB.....	54
2.	Historique des recherches de traitements contre le SGB.....	55
a.	Corticostéroïdes	55
b.	Filtration du LCR	56
c.	Interferon- β	56
d.	Cyclophosphamide.....	57
e.	Mycophénolate Mofétil	57
f.	Rituximab	58
g.	Anticorps monoclonaux	59
h.	Acide valproïque.....	60
i.	Antibiotiques	61
j.	Statines.....	61
k.	Erythropoïétine	63
l.	Fasudil	64
m.	Tripterygium Wilfordii	65
n.	Acupuncture.....	66
3.	Synthèse des mécanismes d'action des pistes thérapeutiques étudiées	68
4.	Essais cliniques en cours	70
a.	Eculizumab	70
b.	ANX005.....	74
c.	Imlifidase	74
d.	Efgartigimod	78
	Conclusion	80
	Annexe 1 : Echelle d'incapacité du SGB.....	91
	Annexe 2 : Echelle R-ODS (Rasch-built Overall Disability).....	92
	Annexe 3 : Echelle MRC (Medical Research Council).....	92
	Annexe 4 : Echelle ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale).....	94
	Annexe 5 : Echelle EQ-5D-5L.....	95

Liste des abréviations

<i>AMAN</i>	<i>Acute Motor Axonal Neuropathy</i>
<i>AMSAN</i>	<i>Acute Motor and Sensory Axonal Neuropathy</i>
<i>C.jejuni</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>
CMV	Cytomégalovirus
EA	Electroacupuncture
EAE	Encéphalomyélite allergique expérimentale
EAN	Névrite auto-immune expérimentale
EPO	Erythropoïétine
EPO-R	Récepteur de l'érythropoïétine
ETP	Echange thérapeutique de plasma
FcγR	Famille des récepteurs Fcγ classiques
FcRn	Récepteur Fc néonatal
HMG-CoA	3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A
IFN	Interférons
Ig	Immunoglobuline
IgIV	Immunoglobuline intraveineuse
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par résonance magnétique
<i>IGOS</i>	<i>International Guillain-Barré Outcome Study</i>
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LOS	Lipo-oligosaccharide
MAC	Complexe d'attaque membranaire
MBL	Lectine se liant au mannose

<i>MRC</i>	<i>Medical Research Council</i>
<i>NINDS</i>	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
<i>NK</i>	<i>Natural Killer</i>
<i>NOD</i>	Domaine d'oligomérisation des nucléotides
<i>PERINOMS</i>	<i>Peripheral Neuropathy Measures Outcome Study</i>
<i>PIDA</i>	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante aiguë
<i>PTI</i>	Purpura thrombocytopénique idiopathique
<i>R-ODS</i>	<i>Rasch-Built Overall Disability Scale</i>
<i>SGB</i>	Syndrome de Guillain-Barré
<i>SMF</i>	Syndrome de Miller-Fisher
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>SRAS-Cov-2</i>	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
<i>Th</i>	T auxiliaire (<i>T helper</i>)
<i>TLR</i>	<i>Toll-like receptor</i>
<i>TNFα</i>	Facteur de nécrose tumorale- α
<i>Treg</i>	Lymphocyte T régulateur
<i>TWP</i>	Polyglycoside de <i>T. Wilfordii</i>

Table des figures

Figure 1: Epidémiologie du syndrome de Guillain-Barré (1)	20
Figure 2: Sous-types PIDA et AMAN/AMSAN du syndrome de Guillain-Barré (12)	23
Figure 3: Auto-anticorps associés aux variants du SGB (15)	25
Figure 4: Mécanisme d'action proposé de la pathogénèse du SGB médié par C.jejuni (3)....	29
Figure 5: Critères diagnostiques du NINDS (38).....	35
Figure 6: Critères diagnostiques de Brighton (15).....	36
Figure 7: Diagnostic différentiel du SGB (15).....	37
Figure 8: Évolution dans le temps du syndrome de Guillain-Barré (12)	38
Figure 9: Prise en charge du GBS (31)	42
Figure 10: Mécanismes d'action possibles de l'échange plasmatique (44)	44
Figure 11: Schéma de l'échange plasmatique thérapeutique (46)	45
Figure 12: Mécanismes d'action suggérés pour l'intervention directe des IgIV sur les réponses pro-inflammatoires déclenchées par les auto-anticorps (56).....	48
Figure 13: Tableau comparatif des traitements de référence du SGB.....	52
Figure 14: Schéma des principaux mécanismes d'action des thérapies affectant la pathogénèse du SGB (71)	68
Figure 15: Schéma des principaux mécanismes d'action des thérapies affectant la pathogénèse de l'EAN (71).....	69
Figure 16: Profil de l'étude (96).....	71
Figure 17: Mécanisme d'action de l'implifidase (100).....	75

I. Introduction

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est la neuropathie paralytique aiguë la plus courante et la plus grave, dont les caractéristiques ont été décrites pour la première fois en 1859. Environ 100 000 personnes en sont atteintes chaque année dans le monde, ce qui classe cette pathologie dans la catégorie des maladies rares (1).

Chez la plupart des patients, l'apparition aiguë des symptômes neurologiques est précédée d'une maladie infectieuse, suivie d'une faiblesse progressive des membres, qui peut durer jusqu'à 4 semaines avant d'atteindre un plateau. Plusieurs infections sont associées au SGB, mais *Campylobacter jejuni* est la plus fréquente et la plus largement rapportée.

Depuis sa première description, la compréhension du SGB a considérablement évolué, mais les mécanismes sous-jacents à son développement ne sont pas encore totalement connus.

Il existe plusieurs sous-types de SGB. Les plus fréquents sont la PIDA (polyneuropathie inflammatoire démyélinisante aiguë), AMAN (*Acute Motor Axonal Neuropathy*), AMSAN (*acute motor and sensory axonal neuropathy*), le plus courant étant le premier cité.

Les patients atteints du SGB nécessitent une surveillance étroite de la progression de la maladie, en particulier de la faiblesse bulbaire, de l'insuffisance respiratoire et du dysfonctionnement autonome. Des échelles pronostiques ont été mises au point pour prédire l'issue de la maladie et stratifier le traitement. À ce jour, l'immunoglobuline intraveineuse et l'échange plasmatique sont les seuls médicaments immunothérapeutiques reconnus qui peuvent accélérer la guérison du SGB.

Malgré cela, le SGB reste une maladie grave et l'évolution des patients atteints de SGB ne s'est pas améliorée au cours des deux dernières décennies. Même en cas de traitement par des immunothérapies standard, environ 5 % des personnes atteintes décèdent et jusqu'à 20 % d'entre elles ne peuvent pas marcher de manière autonome six mois après le début de la maladie (1).

C'est ainsi pour essayer de combler les lacunes thérapeutiques que de nombreuses classes médicamenteuses ont été explorées pour le traitement du SGB ces dernières décennies et que des essais cliniques prometteurs sont toujours en cours.

II. Caractéristiques du syndrome de Guillain-Barré

1. Historique

Les premières caractéristiques de la paralysie aigüe ont été reportées pour la première fois par Jean Baptiste Octave Landry en 1859 dans un article dans lequel cinq observations personnelles et cinq cas de la littérature sont décrits. Il y décrit des manifestations motrices et sensorielles, la diminution progressive de la motricité périphérique (perte des réflexes tendineux profonds) et l'absence de troubles sphinctériens, de manifestations du système nerveux central, d'altérations des fonctions supérieures, de céphalées ou de délire. Il s'agit ainsi de la première description du SGB. Des cas similaires ont été reportés durant la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle par Pellegrinon Lévi en 1865, Westphal en 1876 et Gowers en 1888 (2).

En 1916, Georges Charles Guillain, Jean Alexandre Barré et André Strohl, deux neurologues et un radiologue français de l'armée, ont reporté deux cas de paralysie flasque aigüe chez des soldats. Le premier soldat avait développé une sensation de picotement des membres inférieurs avec une faiblesse musculaire sans infection préalable, et un mois plus tard il présentait un déficit des muscles distaux des jambes, une abolition des réflexes tendineux et un déficit sensoriel modéré. Son état s'était amélioré un mois après et il était capable de marcher pendant une heure. Le second cas était plus aigu, il présentait un déficit moteur, et les enregistrements des réflexes tendineux avaient montré une latence multipliée par 2 à 3 et une amplitude réduite (2). Les deux présentaient des taux élevés de protéines dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) sans augmentation des niveaux de cellules inflammatoires (3).

Si aujourd'hui il est commun de retrouver chez des patients des taux normaux de protéines dans le LCR, en particulier au début de la maladie, ce sont ces caractéristiques qui ont permis de distinguer cette pathologie de la syphilis ou de la poliomyélite.

Le terme de syndrome de Landry-Guillain-Barré-Strohl était d'abord utilisé pour décrire la pathologie, simplifié par la suite par le nom de syndrome de Guillain-Barré en 1927 malgré le fait que Strohl ait joué un rôle déterminant dans les enregistrements électrographiques et la caractérisation de la perte des réflexes tendineux (3).

2. Epidémiologie du SGB

Le SGB a été décrit dans de nombreux pays. Il affecte environ 100 000 personnes tous les ans dans le monde entier. L'incidence serait de 0,81 à 1,91 cas pour 100 000 personnes par an, avec une médiane de 1,11. Le risque est plus élevé pour les hommes que pour les femmes, avec une incidence 1,5 fois supérieure (4), contrairement à d'autres maladies auto-immunes. L'incidence augmente de 20% pour chaque augmentation de l'âge de 10 ans. Ces chiffres sont basés sur des études de population en Amérique du Nord et en Europe. L'étude *International Guillain-Barré Outcome Study* (IGOS), bien que n'étant pas une étude de populations, décrit les mêmes données.

L'âge médian serait de 51 ans d'après cette étude, avec une incidence maximale de 2,7 cas pour 100 000 personnes chez les personnes âgées de plus de 80 ans (5).

L'incidence chez les enfants serait de 0,62 cas pour 100 000 personnes par an chez les 0-9 ans, et 0,75 cas pour 100 000 personnes par an chez les 10-19 ans (6).

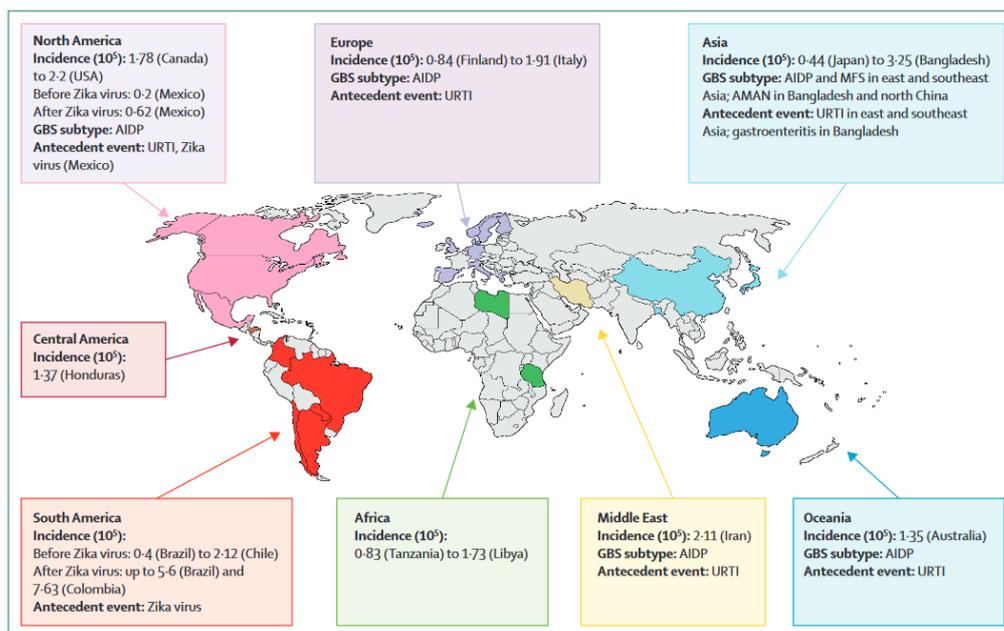


Figure 1: Epidémiologie du syndrome de Guillain-Barré : les pays colorés correspondant à ceux pour lesquels les données d'incidence sont disponibles. (1)

L'incidence en Asie de l'Est est inférieure à celle en Amérique du Nord et en Europe, avec 0,44 cas pour 100 000 personnes par an au Japon, et 0,67 en Chine. La plus faible incidence est retrouvée au Mexique, avec 0,20 cas pour 100 000 personnes par an (Figure 1).

Au contraire, des incidences supérieures sont retrouvées au Bangladesh (1,5 à 2,5 cas pour 100 000 personnes par an chez les adultes, et même 3,5 chez les enfants), ou au Chili avec 2,12 pour 100 000 personnes par an.

L'incidence est également variable selon les saisons. Cette pathologie étant associée à des infections, l'incidence en hiver est bien plus élevée qu'en été dans les pays de l'Ouest (1,7). Le sous-type PIDA représente 95% des cas en Amérique du Nord et en Europe, quand les formes axonales sont retrouvées dans 30 à 47% des cas au Japon, en Chine et en Amérique du Sud (8–10).

3. Sous-types du syndrome de Guillain-Barré

La physiopathologie du SGB est assez complexe car il apparaît la plupart du temps après un précédent. En effet, dans l'étude IGOS, un précédent était visible chez 76% des patients, principalement des infections des voies respiratoires supérieures (35%) en Europe, en Amérique du Nord et en Asie de l'Est et du Sud-Est, tandis que la gastro-entérite (27%) était plus fréquente au Bangladesh. Le SGB a également été associé à certaines vaccinations et à un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire. D'autres déclencheurs moins courants peuvent être l'administration de gangliosides et la chirurgie (1,11).

Il y a plusieurs décennies, le SGB était considéré comme un trouble homogène, dont l'issue variait en fonction de la gravité. Il était pensé que cette variation était largement due à l'étendue de la lésion axonale secondaire à la démyélinisation adjacente, plutôt qu'à des différences physiopathologiques fondamentales dans les types de SGB entre les individus.

La remyélinisation des nerfs périphériques est un processus de réparation naturel fonctionnellement efficace, alors que la régénération axonale est lente et peut être irréversible si elle est étendue sur toute la longueur d'une fibre nerveuse. L'avancée de la compréhension qui a changé ce point de vue fût l'appréciation que des sous-types cliniques et pathologiques distincts pouvaient être délimités (12).

Ainsi, les différents sous-types de SGB sont définis en fonction de la présentation clinique et des résultats des études de conduction nerveuse, avec le type de fibres nerveuses impliquées (motrices, sensorielles, sensorielles et motrices, crâniennes ou autonomes), et le mode prédominant de l'atteinte des fibres (démýelinisante ou axonale), ainsi qu'en fonction de la présence d'une altération de la conscience (13).

Le plus courant de ces sous-types, notamment dans l'hémisphère occidental, est la polyneuropathie inflammatoire démýelinisante aiguë (PIDA). Les sous-types les plus courants dans l'hémisphère oriental sont la neuropathie axonale motrice aiguë (*Acute motor axonal neuropathy, AMAN*) et la neuropathie sensitivo-motrice axonale aiguë (*Acute motor and sensory axonal neuropathy, AMSAN*). Les autres sous-types comprennent le syndrome de Miller-Fisher (SMF) (ophtalmoparésie, ataxie, absence de réflexes tendineux), le syndrome du bras ou de la jambe « en fléau », le sous-type pharyngo cervico-brachial (axonal), la mononévrite crânienne, la polynévrite crânienne, la paralysie bulbaire aiguë et l'encéphalite de Bickerstaff (14).

Les lésions immunitaires touchent spécifiquement la gaine de myéline et les composants connexes des cellules de Schwann dans les PIDA tandis que dans les AMAN, les membranes de l'axone (l'axolemmes) sont la cible principale des lésions immunitaires.

La classification en AMAN ou en PIDA s'est d'abord fondée sur des études électrophysiologiques et pathologiques, puis a été étayée par l'identification de biomarqueurs anticorps spécifiques de l'AMAN, dirigés contre les gangliosides de la membrane neuronale (12).

Les gangliosides sont des glycolipides contenant de l'acide sialique, enrichis dans le système nerveux des mammifères, en particulier au niveau des nœuds de Ranvier et des terminaisons des nerfs moteurs.

Le mécanisme sous-jacent de la neuropathie médiée par les anticorps comprend la modulation de la fonction des canaux ioniques au niveau des nœuds de Ranvier, la cytotoxicité dépendante du complément au niveau des nœuds et des terminaisons nerveuses motrices, et l'interférence avec la régénération nerveuse.

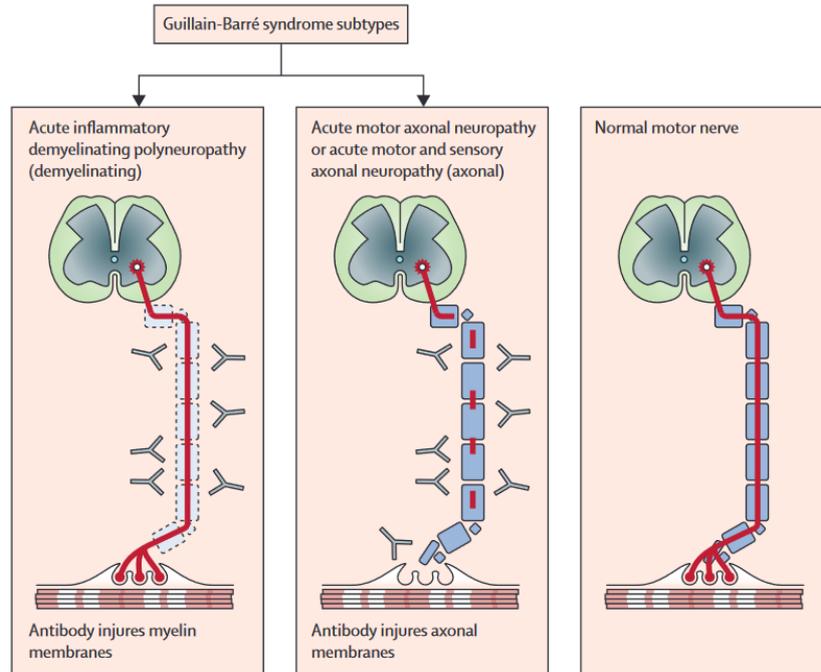


Figure 2: Sous-types PIDA et AMAN/AMSAN du syndrome de Guillain-Barré (12)

Les schémas de récupération clinique et neurophysiologique de l'AMAN/AMSAN et de la PIDA sont différents :

Dans le cas de la PIDA, la récupération dépend du processus de remyélinisation et du degré de dégénérescence axonale secondaire.

Dans le cas de l'AMAN/AMSAN, la récupération dépend du degré d'altération axonale causée par le dépôt d'anticorps. Chez une petite proportion de patients atteints d'AMAN ou AMSAN, la récupération est rapide lorsqu'il y a résolution du bloc de conduction médié par les auto-anticorps.

a. Sous-type PIDA

Les sous-types du SGB sont souvent associés à des anticorps anti-gangliosides spécifiques, suggérant un enrichissement disproportionné des glycolipides cibles dans différents nerfs. Les anticorps peuvent également cibler des groupes de gangliosides ou des complexes de gangliosides.

Cependant, les antigènes cibles dans la PIDA sont actuellement inconnus. Des études sur la névrite auto-immune expérimentale suggèrent que les protéines de la myéline (PMP22, PO et P2) et la protéine nodale, la neurofascine, sont des cibles probables. Cependant, les auto-

anticorps contre les protéines de la myéline n'ont pas été détectés chez les patients, et les anticorps anti-neurofascine sont rares chez les patients atteints de PIDA (1).

Des études post-mortem ont montré que la PIDA se caractérise par la présence d'infiltrats inflammatoires contenant des lymphocytes T et des macrophages impliqués dans la démyélinisation médiée par les macrophages. Des dépôts de produits du complément activés peuvent être détectés sur les cellules de Schwann, suggérant une lésion nerveuse médiée par les anticorps (1).

Les contributions des cellules T, macrophages et anticorps dans le sous-type PIDA restent à éclaircir, car beaucoup de patients sont séronégatifs pour les anticorps anti-gangliosides avec les méthodes de détection habituelles. Il est possible que ces patients expriment un auto-anticorps encore non identifié, ou si l'immunopathogenèse de ce sous-type est fondamentalement différent (3).

b. Sous-types AMAN/AMSAN

Contrairement à la PIDA, les patients atteints d'AMAN présentent une lésion axonale primaire sans inflammation importante des cellules T ni démyélinisation. Les patients atteints du syndrome AMAN présentent généralement des IgG contre le GM1, le GD1a et le GalNAc-GD1a.

Les IgG et le complément activé sont déposés sur les axolettes nodales et internodales. Les macrophages envahissent l'espace péri axonal, avec un allongement nodal suite au détachement paranodal de la myéline, ce qui entraîne un ralentissement de la conduction dû à une augmentation de la capacité membranaire nodale (Figure 2) (1).

Le sous-type AMSAN présente en plus des lésions axonales, une atteinte des fibres sensibles. Cette forme correspond à une manifestation plus sévère que le sous-type AMAN (15).

c. Syndrome de Miller-Fisher

Le SMF est une variante du SGB caractérisé par l'apparition aiguë d'une ophtalmoparésie, une ataxie et l'absence de réflexes tendineux. Ces caractéristiques peuvent également s'accompagner de signes et de symptômes indiquant une neuropathie plus étendue. Les

patients atteints d'une PIDA, par ailleurs typique, et plus rarement d'autres formes de SGB, peuvent présenter un certain degré d'ophtalmoparésie et d'ataxie (16).

Les patients atteints du SMF présentent une réactivité contre le GQ1b, qui est exprimé dans les régions paranodales des nerfs moteurs extra-oculaires. Certains cas de SMF peuvent évoluer vers un SGB classique. En outre, 5% des cas de SGB classique peuvent présenter une ophtalmoplégie.

d. Encéphalite de Bickerstaff

L'encéphalite de Bickerstaff est fréquemment considérée comme faisant partie du spectre du SGB car elle partage des caractéristiques cliniques et physiopathologiques similaires. Toutefois, son inclusion en tant que variante clinique du SGB est sujette à débat en raison du non-respect des critères diagnostiques du SGB. Elle affecte moins de 5% des patients et se manifeste par des symptômes cliniques tels que l'ophtalmoplégie, l'ataxie, l'aréflexie et des altérations de la conscience. De manière similaire aux patients atteints du SMF, les personnes atteintes d'encéphalite de Bickerstaff peuvent présenter des anticorps IgG anti-GQ1b ou d'autres anticorps anti-gangliosides dans leur sérum (15).

Sous-types et variants	Auto-anticorps IgG fréquemment associés
Spectre syndrome de Guillain-Barré	
Forme classique	Aucun
Formes axonale motrice (AMAN) et sensitivo-motrice (AMSAN)	Anti-GM1, anti-GD1a, anti-GalNAc-GD1a
Forme pharyngo-cervico-brachiale	Anti-GT1a
Forme paraparétique	Variables
Forme paralysie faciale bilatérale avec paresthésies distales	Aucun
Spectre syndrome de Miller Fisher	
Forme classique	Anti-GQ1b
Formes incomplètes (ophtalmoparésie aiguë, neuropathie ataxique aiguë, ptosis aigu, mydriase aiguë)	
Encéphalite de Bickerstaff	

Figure 3: Auto-anticorps associés aux variants du SGB (15)

4. Infections à l'origine du SGB

Le SGB est souvent précédé d'une infection ou d'un autre stimulus du système immunitaire. Environ deux tiers des patients présentent des symptômes infectieux dans les trois semaines précédant l'apparition de la faiblesse, signe clinique du SGB. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre (52%), la toux (48%), le mal de gorge (39%), l'écoulement nasal (30%), la diarrhée (27%), les douleurs abdominales (15%) (17). A l'échelle globale, l'infection la plus fréquemment identifiée comme cause à l'origine du SGB est *Campylobacter Jejuni*, mais d'autres infections comme le cytomégalovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, ou le virus Zika sont également décrites dans les principales causes (18).

Cependant, l'absence d'infection précédant le SGB ne peut pas exclure ce diagnostic, car les infections putatives ou d'autres stimuli immunologiques peuvent être infracliniques (15).

a. *Campylobacter Jejuni*

i. Généralités

Campylobacter jejuni (*C. jejuni*) est responsable d'environ un tiers des SGB. Les SGB causés par *C. jejuni* sont en général plus sévères qu'avec les autres infections.

Il s'agit d'une bactérie microaérophile, sensible à l'oxygène, à Gram négatif et non sporulée. C'est l'origine fréquente de la gastro-entérite chez l'Homme (100 millions de personnes atteintes par an). La transmission à l'Homme se fait généralement par la consommation d'aliments, notamment de viande de volaille crue ou insuffisamment cuite, de lait non pasteurisé ou contaminé, ou de sources environnementales à base d'eau. Après absorption, *C. jejuni* colonise l'iléon distal et le côlon (14).

Le risque de développer le SGB à la suite d'une infection à *C.jejuni* reste faible. En effet, 1 patient sur 1000 exposés à l'infection développera un SGB (19).

ii. Pathogénèse

C.jejuni produit un lipo-oligosaccharide (LOS) qui se termine souvent par une structure ressemblant aux fragments saccharidiques des gangliosides. La morbidité post-infectieuse à

C.jejuni dépend fortement de la structure de ces LOS pathogènes, qui déclenchent le système immunitaire inné via la signalisation par les récepteurs de type Toll (TLR)-4. Les TLR reconnaissent des motifs moléculaires distincts associés à des agents pathogènes, participant ainsi à la première ligne de défense contre ces agents pathogènes.

Les LOS font partie intégrante de la membrane cellulaire de *C. jejuni*, avec une structure d'oligosaccharides centraux formant des régions centrales internes et externes et une fraction lipidique A. Les LOS de la membrane externe sont également des antigènes de ganglioside. Ils sont impliqués dans des processus tels que la colonisation, la survie, l'inflammation et l'évasion immunitaire (14).

Les LOS de *C. jejuni* qui sont associés au SGB produisent la plupart du temps des structures mimant les fragments oligosaccharidiques de GM1a et GD1a à la surface des gaines de myéline.

En outre, des souches comme *C.jejuni* Penner sérotype HS :19, exprimant des mimiques de GD3, GM2, GM3 et GT1a ont été isolées. Les données cliniques et sérologiques soutiennent un modèle dans lequel le LOS de souches spécifiques de *C. jejuni* suscite des anticorps qui reconnaissent à la fois les molécules bactériennes et les gangliosides. Ainsi, la reconnaissance de ces dernières biomolécules, qui sont abondamment exprimées dans le système nerveux où elles sont impliquées dans la neurotransmission, provoque un dysfonctionnement neurologique. Les anticorps anti-GM1a sont les anticorps les plus fréquemment observés dans le SGB et sont associés à un phénotype clinique moteur sévère (20). Le risque de SGB est estimé être au moins six fois plus élevé avec la souche *C. jejuni* Penner sérotype HS:19 que le risque moyen (21).

L'exposition des antigènes LOS de *C. jejuni* au système immunitaire cellulaire et humoral induit la libération de C1q (complexe protéique impliqué dans le système du complément), l'activation des macrophages et la production d'anticorps dans les plasmocytes. En raison du mimétisme moléculaire, ces anticorps ciblent non seulement les LOS de *C. jejuni* mais aussi les gangliosides de la myéline ou des axones des nerfs périphériques après avoir traversé la barrière hémato-nerveuse. Cependant, il existe d'autres cas de patients atteints de SGB infectés par des souches de *C. jejuni* sans mimétisme moléculaire des auto-antigènes. Selon le modèle classique de la PIDA, les antigènes à réaction croisée sont reconnus par les

composants du système immunitaire, tels que les macrophages et les lymphocytes T CD4+, qui aident les lymphocytes B à se transformer en plasmocytes et à produire des anticorps neutralisants qui peuvent réagir avec les gangliosides en tant qu'auto-anticorps.

L'activation du complément par les voies classique, lectinique ou alternative entraîne ensuite une démyélinisation neuronale via le complexe d'attaque membranaire (MAC) (C5b-C9), une inflammation causée par les anaphylatoxines (C3a et C5a), ainsi qu'une infiltration et une invasion de macrophages qui produisent des cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale- α (TNF α), ainsi que des radicaux libres, comme l'oxyde nitrique.

Les macrophages dotés de récepteurs Fc et de récepteurs du complément pour le C3b peuvent endommager les nerfs périphériques également par phagocytose médiée par les récepteurs et induction de la destruction de la myéline.

L'infiltration de cellules T CD4+ activées renforce l'activité des macrophages par le biais de cytokines inflammatoires telles que l'interféron- γ (INF- γ) et le TNF- α . L'activation alternative du complément par la voie de la lectine est assurée par la lectine se liant au mannose (MBL). Il n'est pas encore certain que les polymorphismes du gène MBL contribuent à la susceptibilité et à la gravité du SGB, mais dans une étude portant sur 300 patients atteints de SGB au Bangladesh, les polymorphismes MBL2 étaient liés à une réduction de la MBL sérique et associés à la gravité du SGB (14).

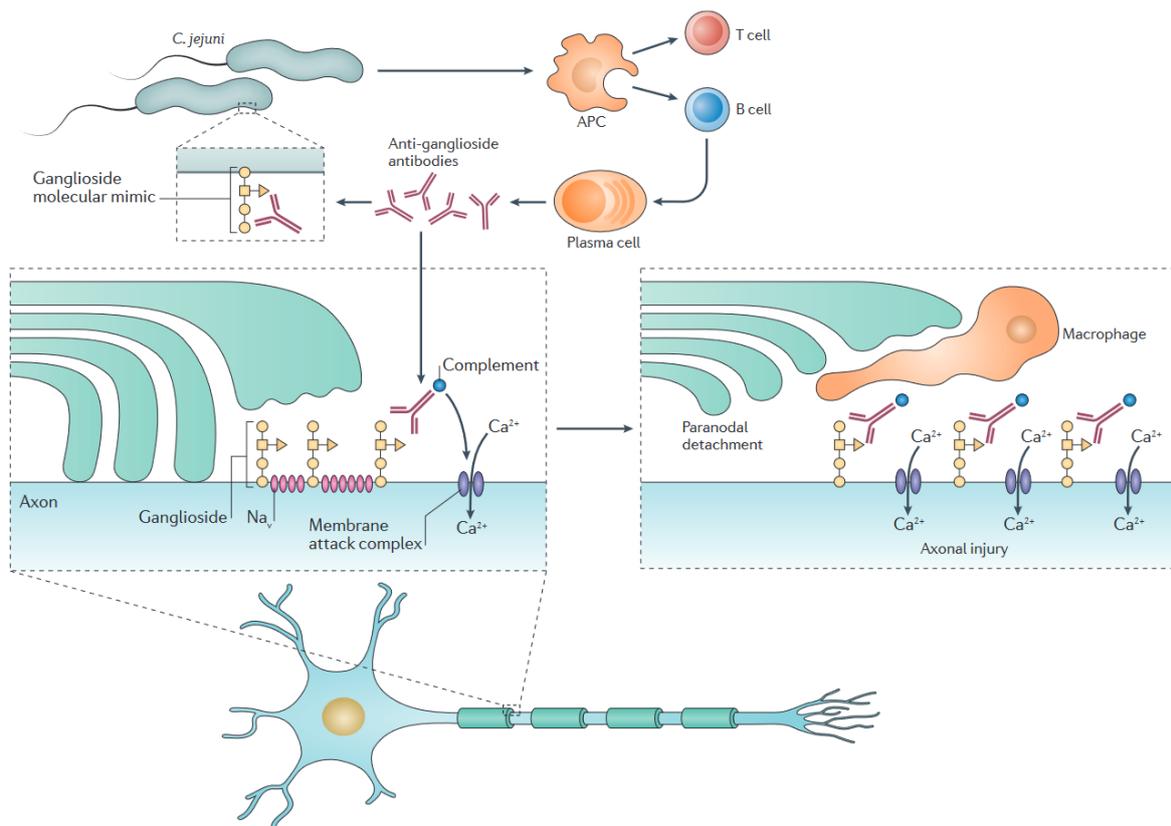


Figure 4: Mécanisme d'action proposé de la pathogénèse du SGB médié par *C.jejuni* (3)

Un autre mécanisme physiopathologique qui explique la démyélinisation auto-immune des axones périphériques est l'interaction du récepteur central des cellules présentatrices d'antigènes Siglec-1 avec les motifs LOS sialylés que l'on trouve spécifiquement sur les surfaces de *C. jejuni* associés au SGB. Cette interaction induit la différenciation des cellules T et la production d'auto-anticorps (22).

En outre, les protéines du domaine d'oligomérisation des nucléotides (NOD), qui sont des récepteurs cytoplasmiques, semblent jouer un rôle important dans les réponses immunitaires innées de l'hôte aux agents pathogènes. Les NOD reconnaissent les molécules du soi ou du non-soi et ont été impliquées dans de nombreuses maladies auto-immunes, dont le SGB. Les polymorphismes des gènes NOD1 ont été soupçonnés de jouer un rôle dans la physiopathologie du SGB. Cependant, dans une étude portant sur 303 patients atteints de SGB, les polymorphismes des gènes NOD1 et NOD2 n'ont conféré aucun risque de susceptibilité ou de gravité du SGB (14).

iii. Méthode de détection de *C.jejuni*

L'isolement de *C. jejuni* se fait en pratique courante à partir d'une culture de selles. Cependant, la culture sous-estimerait la fréquence de l'infection à *C. jejuni* car même si elle fournit une preuve définitive de l'infection par *C. jejuni* chez les patients atteints de SGB, en raison de la courte période médiane d'excrétion de *C.jejuni* dans les selles qui est de 16 jours et du délai de 1 à 3 semaines entre l'épisode de diarrhée et le développement du SGB, elle donne une fausse estimation de l'infection chez ces patients (19). Une admission tardive à l'hôpital et la prise d'antibiotiques par le patient peuvent également expliquer la faible positivité des cultures. En outre, la mise en culture d'échantillons de selles pour *C.jejuni* n'a été effectuée que dans les cas de SGB avec diarrhée sévère, manquant ainsi des cas dans lesquels l'infection peut être légère ou subclinique (23).

b. *Mycoplasma pneumoniae*

Des cas ont été rapportés montrant que le SGB peut aussi être précédé d'une pneumonie due à *Mycoplasma pneumoniae* (*M.pneumoniae*) (24). Les manifestations cliniques sont similaires à celles du SGB causé par *C. jejuni*.

Les mycoplasmes sont caractérisés par l'absence de paroi cellulaire, c'est pour cette raison que les glycolipides de la membrane sont exposés au système immunitaire de l'hôte lors d'une infection. *M. pneumoniae* est un agent pathogène respiratoire humain qui provoque des pneumonies atypiques représentant environ 20 à 30% de tous les types de pneumonie dans le monde (25).

M. pneumoniae déclenche le SGB par la production bactérienne de galactocérobroside.

Le traitement et l'issue du SGB associé à *M. pneumoniae* sont similaires au traitement et à l'issue du SGB déclenché par d'autres causes (14).

c. Cytomegalovirus

Le cytomégalovirus (CMV) humain est un bêtaherpèsvirus ayant une séroprévalence mondiale de 60% à 90%. Il s'agit de la principale cause d'infections congénitales et affecte particulièrement les personnes présentant une immunodépression (26).

Une étude rétrospective sur 86 patients atteints du SGB en Italie a montré que 6% de ces patients avaient une infection concomitante avec le CMV, avec une fréquence plus élevée chez les enfants et adolescents par rapport aux adultes. Le SGB lié au CMV est fréquemment associé aux anticorps GM2 et est généralement de nature démyélinisante et à dominante motrice. Les patients atteints de SGB lié au CMV peuvent également présenter des anticorps élevés contre la moésine, une protéine présente à l'état de traces dans le nœud de Ranvier. Ces anticorps disparaissent lors de la guérison du SGB. Dans une étude rétrospective portant sur 4132 patients atteints de SGB, la nécessité d'une ventilation mécanique chez 281 patients était associée à la coexistence d'une infection à CMV. Dans une étude portant sur 30 patients pédiatriques atteints de SGB en Iran, des anticorps IgG anti-CMV ont été détectés dans 97 % des cas (14).

d. Virus Zika

Le virus Zika est un virus transmis par les arthropodes (arbovirus) du genre Flavivirus, famille des Flaviviridae (27).

Il a été signalé dans les années 1950 en Afrique et en Asie du Sud-Est de manière sporadique. Il a été isolé pour la première fois sur une île du Pacifique en 2007. En 2016, l'épidémie du virus Zika a été déclarée urgence de santé publique de portée internationale par l'OMS, en raison de la propagation rapide du virus en Amérique centrale et du Sud. De nombreuses complications neurologiques ont été associées à l'infection par le virus Zika. Une étude cas-témoins portant sur une étude localisée en Polynésie française en 2013-2014 a démontré une association et une relation causale probable entre l'infection par le virus Zika et le SGB. L'incidence était estimée à 0,24 cas de GBS pour 1000 infections par le virus Zika.

Il s'agit de la première étude à documenter une large série de patients ayant développé un SGB suite à une infection par le virus Zika. 88% des patients atteints du SGB ont rapporté une infection symptomatique par le virus Zika qui a précédé l'apparition des symptômes neurologiques d'une durée médiane de 6 jours. Tous les patients atteints du SGB étaient de type AMAN, caractérisé par une atteinte distale des nerfs moteurs, l'absence de profils et de niveaux typiques d'anticorps anti-glycolipides, et une récupération plus rapide que celle habituellement observée dans le SGB typique (27).

D'autres études cas-témoins en Amérique latine ont rapporté une incidence très élevée de SGB associé à Zika. La Figure 1 permet de comparer la différence d'incidence de SGB avant et après la propagation du virus Zika sur le continent américain et permet donc de constater une augmentation très importante de l'incidence sur ce territoire.

e. SRAS-CoV-2

En 2020 a émergé l'épidémie du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-Cov-2) communément nommée Covid-19, d'abord en Chine puis rapidement dans le monde entier.

Au cours de cette pandémie, de nouveaux cas de SGB et de SMF ont été signalés en association avec une infection par le SRAS-Cov-2. En effet, sur 1200 patients atteints de Covid-19 hospitalisés dans le nord de l'Italie sur un mois en 2020, 5 étaient également atteints de GBS (28). Cependant, les preuves d'une association entre les deux restent contradictoires.

D'après une étude épidémiologique et de cohorte, au Royaume-Uni, l'incidence du SGB a diminué entre mars et mai 2020 par rapport aux mêmes mois en 2016-2019 (29). Cette étude ne démontre pas de causalité entre l'infection au Covid-19 et le SGB, mais ne peut conduire à cette conclusion à elle seule.

Une autre étude observationnelle a montré que dans le nord de l'Italie, l'incidence s'est avérée 2,6 fois plus élevée en mars et avril 2020 par rapport à la même période en 2019. Cette étude soutient l'hypothèse d'un rôle du SRAS-Cov-2 dans le déclenchement du SGB. Le SGB associé au COVID-19 est principalement démyélinisant et semble plus grave que le SGB non associé au COVID-19 (30).

Bien qu'il semble exister une association entre le SRAS-Cov-2 et le SGB, les données restent encore limitées et devraient s'étoffer dans les années à venir.

f. SGB et vaccination

Suite à la publication de rapports décrivant un risque accru d'une vaccination sur 100 000 de SGB chez les personnes ayant reçu le vaccin contre la grippe H1N1 de 1976, il y a une surveillance soutenue du SGB associé à l'administration d'un vaccin (1). Cependant, il a été démontré que le risque de développer un SGB avec d'autres vaccins antigrippaux est très faible (environ <1 par million de vaccinations) (32).

Plusieurs études ont été publiées sur une potentielle relation de cause à effet entre la vaccination contre le COVID-19 et SGB. Cependant, il n'est pas encore possible de tirer des conclusions sur une quelconque association significative entre la vaccination contre le COVID-19 et les cas de SGB, bien que certains arguments plaident en faveur d'une relation de cause à effet. Sur la base de l'incidence annuelle prévue, il est attendu à ce que 900 à 2200 personnes sur 1 milliard développent un SGB dans les 6 semaines suivant l'administration d'une seule dose de vaccin, et à ce que 1500 à 3700 personnes sur 1 milliard soient affectées de la même manière dans une période de 10 semaines suivant l'administration de deux doses de vaccin. Par conséquent, une corrélation temporelle n'implique pas, et ne doit pas être considérée comme signifiant un lien de causalité. En outre, le mode de présentation très spécifique et caractéristique, avec une faiblesse bifaciale comme symptôme initial, peut être un symptôme à surveiller dans le contexte de la récente vaccination contre le COVID-19 (33).

Quelques patients ont développé un SGB après des vaccinations contre la rage, l'hépatite B ou la polio. Cependant, dans une étude chinoise portant sur 1 056 patients atteints de SGB, aucune augmentation du risque de SGB n'a été détectée pour les vaccins contre l'hépatite B, la grippe, l'hépatite A, la varicelle, la rage, la polio (vivante), la diphtérie, la coqueluche (acellulaire), le tétanos, la rougeole, les oreillons, la rubéole, l'encéphalite japonaise ou la méningite (34).

g. Autres causes plus rares

D'autres infections peuvent causer un SGB. En effet, les bactéries comme *Haemophilus influenzae*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Orientia tsutsugamushi*, *Escherichia coli*, ou les virus de la dengue, Influenza-A, Epstein-Barr, Hépatite E etc, peuvent être à l'origine d'un SGB de manière beaucoup plus rare. Dans une étude sur 5821 patients indiens étant atteints de la dengue, 3,2% étaient diagnostiqués du SGB (35).

Plusieurs déclencheurs de SGB non infectieux et non liés à un vaccin ont également été signalés. Chez un homme de 80 ans, le SGB a été déclenché par un lymphome angio-immunoblastique à cellules T. L'explication physiopathologique n'a pas été élucidée, mais l'hypothèse qu'une tumeur maligne aurait pu déclencher le dérèglement immunitaire a été émise, qu'il aurait pu s'agir d'un phénomène paranéoplasique (à distance de la tumeur ou de

ses métastases) ou d'une réaction auto-immune déclenchée par une exposition commune. Le SGB a également été signalé comme un phénomène post-transplantation rénale (36). L'administration intraveineuse de gangliosides dans le cadre d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale, d'un accident vasculaire cérébral ou d'une neuropathie périphérique et d'une intervention chirurgicale a également été signalée comme un déclencheur rare du SGB.

La raison pour laquelle environ un tiers des patients atteints de SGB ne présente pas d'infections symptomatiques antérieures, de vaccinations ou d'autres déclencheurs pourrait être due au fait qu'environ 30 % des infections gastro-intestinales et respiratoires deviennent asymptomatiques, selon l'étude IGOS (37).

5. Diagnostic

a. Critères diagnostiques

En 1978, le *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* des États-Unis a élaboré des définitions de cas pour le SGB dans le cadre de l'étude de l'association présumée entre le SGB et la campagne de vaccination contre la grippe porcine de 1976-1977. Les critères diagnostiques initiaux publiés en 1981 ont été modifiés en 1990.

Bien qu'ils aient été développés principalement à des fins de recherche, ils sont probablement encore les critères les plus utilisés en pratique clinique. Les critères se composent de caractéristiques qui sont requises pour ou qui soutiennent fortement le diagnostic de SGB, et de caractéristiques qui mettent en doute le diagnostic.

Caractéristiques nécessaires au diagnostic :
<ul style="list-style-type: none"> • Faiblesse motrice progressive de plus d'un membre • Aréflexie
Caractéristiques plaidant fortement en faveur du diagnostic :
<u>Caractéristiques cliniques :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Evolution : les symptômes et les signes d'affaiblissement moteur se développent rapidement et cessent de progresser au bout de 4 semaines • Symétrie relative • Rétablissement (au bout de 2 à 4 semaines) • Dysfonctionnement autonome • Absence de fièvre lors de l'apparition des symptômes névritiques

Des variantes de ces caractéristiques sont également décrites.

Caractéristiques du LCR :

- Protéines du LCR élevées après la première semaine de symptômes
- Cellules du LCR : ≤ 10 cellules mononucléaires/mm³ observées.

Des variantes de ces caractéristiques sont également décrites.

Caractéristiques électrodiagnostiques :

80% des patients présentent des signes de ralentissement ou de blocage de la conduction nerveuse à un moment de la maladie. La vitesse de conduction est généralement inférieure à 60% de la normale.

Caractéristiques mettant en doute le diagnostic :

- Asymétrie marquée et persistante de la faiblesse
- Dysfonctionnement persistant de la vessie ou des intestins
- Dysfonctionnement de la vessie ou des intestins au début de la maladie
- Plus de 50 leucocytes mononucléaires/mm³ dans le LCR
- Présence de leucocytes polymorphonucléaires dans le LCR
- Niveau sensoriel élevé

Caractéristiques excluant le diagnostic :

- Antécédents actuels d'abus d'hexacarbones
- Métabolisme anormal des porphyrines indiquant un diagnostic de porphyrie aiguë intermittente
- Antécédents ou constatation d'une infection diphtérique récente
- Caractéristiques cliniques compatibles avec une neuropathie au plomb
- L'apparition d'un syndrome purement sensoriel
- Diagnostic définitif d'une affection comme la poliomyélite, le botulisme, la paralysie hystérique ou la neuropathie toxique.

Figure 5: Critères diagnostiques du NINDS (38)

En 2011, la collaboration de Brighton a publié de nouvelles définitions de cas pour le SGB tout en étudiant une association possible entre le SGB et la campagne de vaccination contre la grippe porcine H1N1 de 2009-2010.

Les critères de Brighton identifient le SGB avec quatre niveaux de certitude diagnostique, du niveau 1 (le plus élevé) au niveau 4 (le plus faible). L'utilisation de ces critères pour classer les patients chez qui on suspecte un SGB dépend fortement de l'exhaustivité des données diagnostiques. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour développer des critères qui peuvent être utilisés pour diagnostiquer le SGB et ses variants moins fréquents dans la phase aiguë de la maladie.

Critères diagnostiques	Niveau de certitude diagnostique			
	1	2	3	4
Déficit moteur des membres bilatéral et flasque	+	+	+	+/-
Diminution ou abolition des réflexes tendineux dans les membres faibles	+	+	+	+/-
Evolution monophasique et délai entre le début et le nadir de 12 heures à 28 jours	+	+	+	+/-
Cytorachie < 50/ μ L	+	+ ^a	-	+/-
Protéïnorrhée > la valeur normale	+	+/- ^a	-	+/-
Etude de la conduction nerveuse en faveur d'un des sous-types de SGB	+	+/-	-	+/-
Absence d'alternative diagnostique au déficit moteur	+	+	+	+

Figure 6: Critères diagnostiques de Brighton (15)

Niveau de certitude diagnostique 1 maximum à 4 minimum

+ : présent, - : absent, +/- : présent ou absent

^a : en l'absence d'analyse du liquide cérébro-spinal, l'étude de la conduction nerveuse doit être en faveur du SGB.

Cependant, en pratique, les critères publiés en 1990 constituent toujours une bonne base pour les cliniciens du monde entier pour poser un diagnostic de SGB (39). Au minimum, le diagnostic du syndrome de Guillain-Barré nécessite la présence :

- D'une faiblesse flasque symétrique
- D'une diminution des réflexes en l'absence d'autres causes (1).

b. Diagnostic différentiel

Chez les patients présentant des caractéristiques typiques du SGB, le diagnostic est généralement simple, mais chez les patients présentant des caractéristiques atypiques, le SGB peut parfois être difficile à reconnaître (39).

Bien qu'il ne soit inclus dans aucun des critères diagnostiques, il existe une maladie antérieure dans les 4 semaines précédentes chez 76 % des patients. Le schéma de faiblesse du SGB n'est pas non plus limité aux membres et peut s'étendre aux muscles innervés par le crâne, aux muscles respiratoires et à l'autonomie. Dans de rares cas, ces schémas atypiques peuvent être la première présentation du SGB (1).

Le diagnostic différentiel englobe les maladies infectieuses, les tumeurs malignes et les troubles de la jonction neuromusculaire.

Chez les patients présentant une numération cellulaire élevée dans le LCR, il faut envisager des diagnostics différentiels tels que l'inflammation de la racine rachidienne due au cytomégalovirus ou au virus du sida, la myélite transverse, la maladie de Lyme, une tumeur maligne leptoméningée ou la poliomyélite.

Même chez les patients présentant des caractéristiques typiques, une ponction lombaire est recommandée afin d'exclure d'autres diagnostics.

L'étude de conduction nerveuse peut être utile chez des personnes pour différencier la polyneuropathie, la myopathie, la maladie des cellules de la corne antérieure (poliomyélite) et les troubles de la jonction neuromusculaire. Lorsqu'un diagnostic de SGB est envisagé chez un patient présentant une paraparésie ou un niveau sensitif spinal anormal à l'examen neurologique, une IRM de la moelle épinière, et éventuellement un examen du LCR, doivent être réalisés pour exclure une compression de la moelle épinière ou une myélite transverse. L'étude de conduction nerveuse peut également être utile chez ces patients, en particulier lorsqu'une malignité leptoméningée doit être envisagée.

Atteinte du système nerveux central	Encéphalite, encéphalomyélite aiguë disséminée, myélite transverse, compression du tronc cérébral ou de la moelle, tumeur maligne leptoméningée
Atteinte des neurones moteurs	Poliomyélite, myélite antérieure du virus West-Nile, sclérose latérale amyotrophique, atrophie musculaire spinale progressive
Atteinte des plexus	Amyotrophie névralgique, plexopathie diabétique ou néoplasique
Atteinte des racines nerveuses	Méningoradiculite ou radiculite liée à la maladie de Lyme, au cytomégalovirus, au VIH, méningite carcinomateuse
Atteinte des nerfs périphériques	Neuropathie de réanimation, vascularite, diphtérie, porphyrie, neuropathie carencielle (en particulier carence en thiamine ou en vitamine B12), neuropathie alcoolique aiguë, intoxication au protoxyde d'azote, neuropathies infectieuses (maladie de Lyme, VIH), troubles métaboliques ou électrolytiques (hypo/hyperkaliémie, hypophosphatémie, hypo/hypermagnésémie, hypoglycémie), aggravation aiguë de neuropathie périphérique chronique, polyradiculoneuropathie inflammatoire chronique, syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées), autres neuropathies toxiques
Atteinte de la jonction neuromusculaire	Myasthénie auto-immune, botulisme, intoxication par les organophosphorés
Atteinte des muscles	Troubles métaboliques ou électrolytiques (hypokaliémie, phosphatémie ou magnésémie, hypoglycémie), maladie mitochondriale, rhabdomyolyse aiguë, myopathie inflammatoire
Atteinte psychogène	Anxiété, dépression, trouble fonctionnel

Figure 7: Diagnostic différentiel du SGB (15)

c. Diagnostic chez l'enfant

La présentation clinique et l'issue du SGB sont différentes chez les enfants et les adultes. Le diagnostic du SGB infantile peut être difficile, en particulier chez les jeunes enfants âgés de moins de six ans (40). La douleur, la difficulté à marcher ou le refus de marcher sont les symptômes les plus fréquents chez les enfants et doivent faire suspecter un SGB.

Cependant, seul un tiers des enfants d'âge préscolaire présentant un SGB reçoivent un diagnostic correct à l'admission. Chez les jeunes enfants, le SGB peut être initialement diagnostiqué comme une méningite, une coxite ou un malaise causé par des infections virales. De plus, le diagnostic de SGB chez les enfants est souvent retardé. Chez les enfants d'âge de moins de six ans, le retard de diagnostic peut même dépasser 2 semaines. Une surveillance insuffisante de ces enfants pendant cette période peut entraîner une intubation d'urgence, voire le décès (39).

6. Evolution et pronostic de la maladie

a. Evolution du SGB

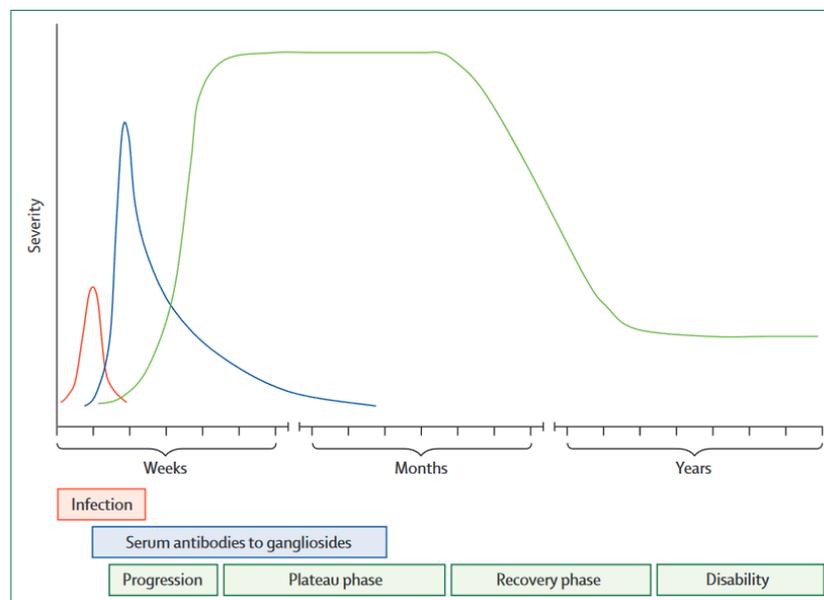


Figure 8: Évolution dans le temps du syndrome de Guillain-Barré (12)

La faiblesse rapidement progressive est la principale caractéristique clinique du SGB. Par définition, la faiblesse maximale est atteinte en 4 semaines, mais la plupart des patients l'atteignent en 2 à 3 semaines.

Les patients entrent ensuite dans une phase de plateau qui dure de quelques jours à plusieurs semaines ou mois (Figure 8). Durant cette phase, deux tiers des patients ne peuvent plus marcher et un tiers présente une tétraplégie complète. De plus, il est possible de voir apparaître une insuffisance respiratoire au cours de ce plateau due à une atteinte des nerfs phréniques, ce qui entraîne une prise en charge en service de réanimation avec intubation orotrachéale et ventilation mécanique (15).

Cette phase est suivie d'une phase de récupération généralement beaucoup plus lente et variable (41). Cette phase peut durer plusieurs mois voire plusieurs années. Le maximum de la récupération se fait durant les premiers mois. Dans environ 80% des cas, la récupération est totale au bout de six à douze mois (42).

b. Pronostic

Le SGB reste une maladie potentiellement mortelle avec des morbidités fréquentes, même avec les meilleurs traitements disponibles. Le taux de mortalité en Europe et en Amérique du Nord varient entre 3 % et 7 %, et peut être bien plus élevé dans d'autres pays comme au Bangladesh, où le taux est de 17%. (1,43).

Les patients peuvent décéder au cours de la phase aiguë progressive, très probablement en raison d'une insuffisance ventilatoire ou de complications pulmonaires, ou d'un dysfonctionnement autonome incluant une arythmie.

Cependant, le décès peut également survenir à un stade plus tardif lorsqu'un patient quitte l'unité de soins intensifs pour un service de neurologie générale, ce qui montre l'importance d'une surveillance précise et prolongée et de soins généraux (12).

Des situations d'urgence peuvent survenir après un retard de diagnostic, en particulier chez les jeunes enfants. Les patients qui survivent au SGB ont souvent des déficits résiduels pouvant avoir un effet notable sur les activités quotidiennes et la qualité de vie.

Les caractéristiques des patients liées à un mauvais pronostic du SGB sont :

- Un âge élevé (40 ans et plus)
- La rapidité d'installation
- La présence d'une diarrhée ou une infection à *C.jejuni* au cours des 4 semaines précédant le début des symptômes
- Un degré d'invalidité élevé au nadir (15)

Environ 20 % des patients atteints du SGB ne peuvent pas marcher sans aide 6 mois après l'apparition de la maladie. La plupart des patients ont des douleurs et une fatigue résiduelles, qui peuvent en partie être attribuées à la perte axonale persistante.

De nombreux patients sont contraints de modifier leur travail et leurs activités quotidiennes, même après avoir atteint à nouveau un bon niveau fonctionnel. La plupart des améliorations surviennent au cours de la première année, mais les patients peuvent continuer à se rétablir même après 3 ans, voire plus (12).

Scores pronostiques :

Des échelles d'évaluation ont été créées durant ces dernières décennies dans le but de suivre l'évolution et le pronostic du SGB.

Parmi elles, l'échelle d'invalidité du SGB (annexe 1) a été utilisée comme échelle de résultats dans la majorité des essais cliniques sur le SGB. Elle contient six niveaux :

- 0 : sain
- 1 : symptômes mineurs et capable de courir
- 2 : capable de marcher 10 m sans aide mais incapable de courir
- 3 : capable de marcher 10 m dans un espace ouvert avec de l'aide
- 4 : grabataire ou en fauteuil roulant
- 5 : nécessitant une ventilation assistée pendant au moins une partie de la journée
- 6 : décédé

L'étude PERINOMS (*Peripheral Neuropathy Measures Outcome Study*) a étudié un grand nombre d'échelles d'évaluation. Lors d'une réunion du Centre neuromusculaire européen, le

groupe d'étude PERINOMS est parvenu à un consensus sur l'utilisation d'une variété de mesures pour le suivi des patients atteints de SGB dans les futurs essais.

Il est recommandé d'utiliser l'échelle d'invalidité du SGB et l'échelle *Rasch-Built Overall Disability Scale* (R-ODS, annexe 2) pour mesurer l'invalidité, ainsi que le score total du MRC (*Medical Research Council*, annexe 3) et le nouveau score *Rasch-Built MRC* pour mesurer la force musculaire.

D'autres scores cliniques de neuropathie existent également, comme l'échelle ONLS (*Overall Neuropathy Limitations Scale*, annexe 4). L'échelle de qualité de vie EQ-5L peut également être utilisée dans le SGB (annexe 5).

Les scores pronostiques permettent d'identifier les patients qui nécessitent un traitement et une surveillance supplémentaires. Des outils pronostiques ont été également développés par l'IGOS et sont accessibles sur internet. Ils permettent notamment d'évaluer le risque d'insuffisance respiratoire au cours de la première semaine d'hospitalisation, ou le risque d'incapacité à marcher six mois après l'admission à l'hôpital (15).

III. Thérapeutiques actuelles du SGB

1. Prise en charge

La prise en charge des patients atteints du SGB peut être stratifiée en fonction des différents stades de la maladie (Figure 9).

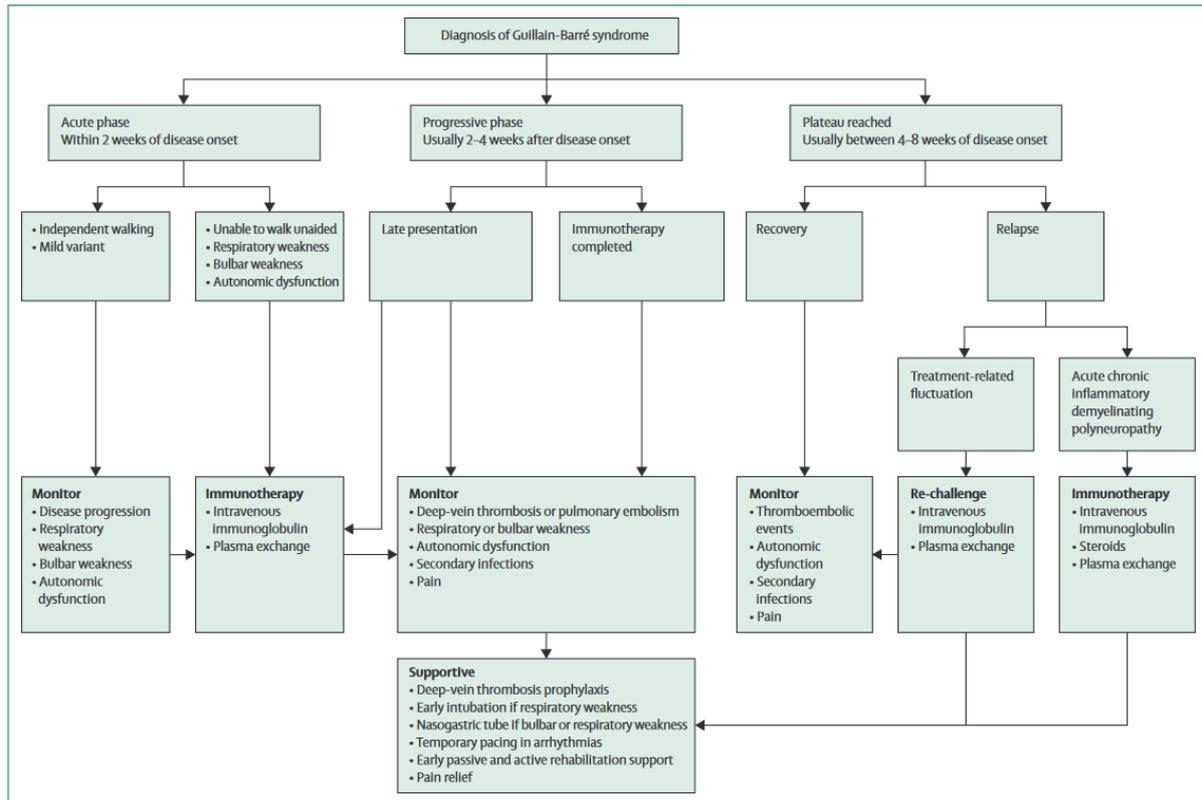


Figure 9: Prise en charge du GBS (1)

De manière générale, la prise en charge du SGB doit être globale et comprendre les aspects médicaux, paramédicaux et sociaux. Il s’agit de prendre en charge la cause mais également les complications inhérentes au SGB (insuffisance respiratoire, potentielles infections résultant de cette insuffisance respiratoire, complications de la dysautonomie, des troubles digestifs, de la douleur et de la fatigue etc). L’accompagnement psychologique du patient et de sa famille est également très important (15).

Selon le moment de la présentation des symptômes à partir du début de la maladie, la prise en charge des patients peut varier.

L'immunothérapie par immunoglobuline intraveineuse ou l'échange plasmatique sont recommandés lorsque le patient se retrouve dans l'incapacité de marcher sans aide. En complément, il y a une surveillance de la progression de la maladie et une intervention précoce en cas de dysfonctionnement autonome, de faiblesse respiratoire ou de faiblesse bulbaire.

En raison de l'immobilité prolongée, les patients sont également exposés au risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, ce qui justifie une prophylaxie préventive. Une fois le plateau atteint, certains patients peuvent présenter une rechute, qui peut être due à une fluctuation liée au traitement ou à l'apparition aiguë d'une PIDA.

Dans la phase aiguë, généralement dans les deux premières semaines suivant l'apparition de la maladie, les patients risquent de développer des complications et des lésions nerveuses importantes. Chez les patients présentant une potentielle défaillance respiratoire et de l'autonomie, l'admission dans une unité de haute dépendance est conseillée pour une surveillance étroite de la progression de la maladie. L'immunothérapie doit être mise en place dès que les patients présentent des signes d'incapacité.

Actuellement, l'immunoglobuline intraveineuse et l'échange plasmatique se sont révélés aussi efficaces l'un que l'autre pour améliorer l'issue de la maladie en accélérant la récupération, mais ils n'arrêtent pas la progression de la maladie et ne modifient pas l'étendue des lésions nerveuses. Peu d'effets indésirables sont associés à ces deux traitements (1).

2. Echange plasmatique

a. Historique et mécanisme d'action de l'échange plasmatique

L'échange thérapeutique de plasma (ETP) est une technique extracorporelle réalisée dans un appareil d'aphérèse. Le plasma du patient est séparé du sang total et retiré, tandis que les composants cellulaires du sang sont rendus au patient avec un liquide de remplacement pour éviter l'hypotension. La séparation du sang peut être effectuée soit par centrifugation, soit par filtration.

La première méthode a été rapportée pour la première fois en 1914. John J. Abel et ses collègues ont mis au point une procédure qui utilise la force g pour séparer les éléments du sang en fonction de leur densité. L'exposition du sang total à un champ centrifuge entraîne la

séparation des composants en couches constituées de plasma, de plaquettes, de cellules mononucléaires (lymphocytes et monocytes), de granulocytes et de globules rouges (44).

Le mécanisme d'action de l'ETP n'est pas clairement connu mais il permet d'éliminer les anticorps pathologiques, de stimuler la prolifération des cellules B et des plasmocytes en les sensibilisant aux immunosuppresseurs, d'éliminer les complexes immuns en améliorant la fonction des macrophages et monocytes, de remplacer les composants plasmatiques manquants, de supprimer les cytokines, de diminuer le nombre de lymphocytes B et d'augmenter les lymphocytes T, de corriger l'altération du rapport des lymphocytes T auxiliaires (*Th*) Th1/Th2 en augmentant les Th1 (Figure 10) (44).

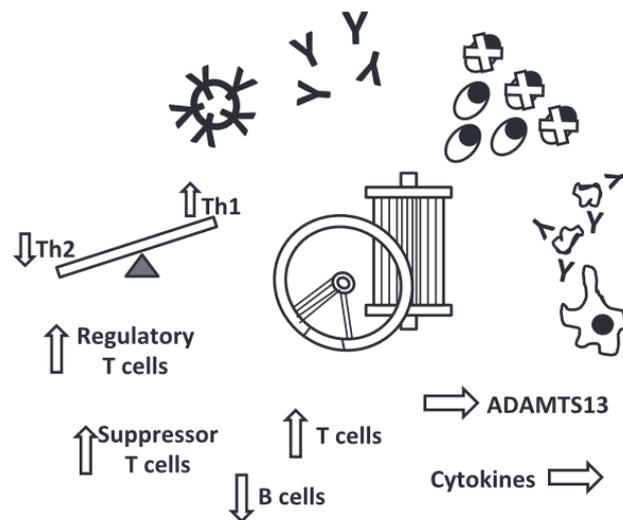


Figure 10: Mécanismes d'action possibles de l'échange plasmatique (44)

Les systèmes de filtration sont apparus des années plus tard, en 1983, avec le développement d'une membrane d'une porosité de 0,2-0,5 microns, suffisante pour séparer les composants cellulaires des composants non cellulaires en fonction de leur taille. Le flux utilisé peut être continu ou intermittent, l'effet thérapeutique étant considéré similaire entre les deux méthodes. La composition protéique du filtrat peut être identique à celle du plasma, même pour les très grosses molécules, selon la taille des pores. Le type d'anticoagulant dépend de l'appareil mais la plupart utilise du citrate.

Les deux systèmes sont utilisés de nos jours dans le monde entier, les banques de sang utilisent généralement des systèmes de centrifugation et les unités de dialyse utilisent des méthodes de filtration (45).

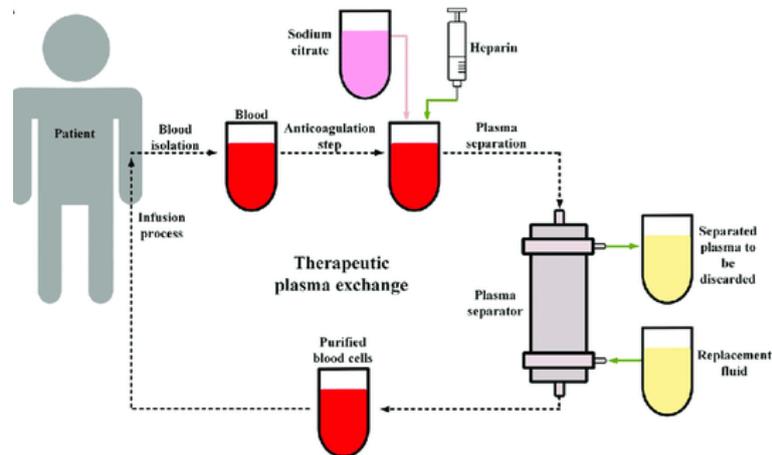


Figure 11: Schéma de l'échange plasmatique thérapeutique (46)

Pour effectuer un échange plasmatique thérapeutique, il est nécessaire d'estimer le volume sanguin total. Plusieurs façons de l'estimer existent, mais la méthode la plus courante est la formule de Nadler suivante :

- Pour les hommes : $(0,006\ 012 \times \text{Taille}) / (14,6 \times \text{Poids}) + 604$.
- Pour les femmes : $(0,005\ 835 \times \text{Taille}) / (15 \times \text{Poids}) + 183$.

Afin de maintenir la stabilité hémodynamique du patient, il est important de veiller à ce que le volume extracorporel du dispositif d'aphérèse ne dépasse pas 10 à 15 % du volume sanguin total du patient. De plus, afin de garantir une capacité de transport d'oxygène adéquate tout au long de la procédure, il est également recommandé que le volume de globules rouges extracorporel du dispositif d'aphérèse ne dépasse pas non plus 10 à 15 % du volume de globules rouges du patient (47).

Dans une procédure d'ETP, un échange de volume plasmatique de 1 à 1,5 élimine généralement 60 à 70 % de toute substance présente dans le compartiment intravasculaire. Traiter des volumes supérieurs à un échange de volume plasmatique de 1,5 confère peu de bénéfices en raison de l'effet de retour décroissant de la procédure, tout en exposant le patient à un risque plus élevé de complications procédurales. Le liquide de remplacement le plus couramment utilisé est l'albumine à 5%. L'utilisation du plasma comme liquide de

remplacement est généralement réservée au traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique.

L'ETP présente peu de risques, la plupart des réactions étant légères et relativement simples à traiter. La toxicité du citrate est l'effet indésirable le plus fréquemment observé (48).

b. Utilisation de l'échange plasmatique dans le cadre du SGB

Les premières utilisations de l'échange plasmatique dans le traitement du SGB remontent entre 1978 et 1981. C'est le premier traitement qui a montré une efficacité dans cette maladie.

Depuis, six essais contrôlés randomisés ont été conduits et publiés, comparant l'échange plasmatique à un traitement support seul (49). Parmi ces six essais, 4 ont montré un bénéfice à court terme, dont un avec un bénéfice durable après 12 mois (50). Une autre étude a montré l'efficacité de l'échange plasmatique dans les formes légères de la maladie (51). Une revue narrative de 1996 et un consensus de 1986 recommandent l'utilisation de l'échange plasmatique pour les cas sévères de SGB. En effet, le consensus recommande le recours à l'ETP pour les patients atteints de SGB présentant au minimum une faiblesse sévère au moment du premier échange de plasma. La faiblesse sévère étant définie comme la capacité de marcher uniquement avec un soutien.

L'efficacité de l'ETP dans le SGB a été démontrée en utilisant un traitement de 40 à 50 mL/kg par échange (environ un volume de plasma) pour un total de trois à cinq échanges sur une période de 7 à 14 jours (52). La pratique courante actuelle est de procéder à 5 échanges plasmatiques tous les deux jours (53,54).

Dans quatre essais incluant 585 patients, les participants ayant reçu l'ETP ont montré une amélioration significative de leurs symptômes cliniques dans les 4 semaines suivant la randomisation, une amélioration du handicap et un plus grand nombre de patients ont récupéré leur force complète en 1 an. Dans cinq essais portant sur 623 patients, l'échange plasmatique a réduit de moitié la proportion de patients nécessitant une ventilation après 4 semaines, la faisant passer de 27 à 14 %. L'ETP s'est avéré bénéfique pendant les 4 premières semaines, mais le bénéfice de l'ETP est d'autant plus important lorsqu'il est administré tôt.

Le Groupe coopératif français sur les échanges plasmatiques dans le SGB a démontré que deux échanges étaient plus bénéfiques qu'aucun échange pour les patients atteints de SGB modéré à sévère, que quatre échanges étaient préférables à deux mais que six échanges n'étaient pas préférables à quatre (51).

Il fait aujourd'hui partie des deux traitements de référence contre le SGB, avec les immunoglobulines (Ig).

3. Immunoglobulines

a. Historique et mécanisme d'action des immunoglobulines

En 1950, Bruton a décrit un jeune garçon souffrant de septicémies récurrentes, chez qui a été découvert une agammaglobulinémie. Après qu'une première injection sous-cutanée de sérum-globuline humaine immunisée ait entraîné une augmentation de la gammaglobuline sérique de 0 à 4,6 %, le patient a été traité par des injections mensuelles et la fréquence des septicémies est passée de 19 épisodes en 4 ans à zéro épisode en 14 mois. Suite à cela, l'administration d'Ig est devenue la norme pour le traitement des patients atteints d'hypogammaglobulinémie. Avec le développement des préparations intraveineuses d'Ig, de plus grands volumes ont pu être administrés, permettant une normalisation proche des taux d'Ig sérique.

L'utilisation de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV) pour traiter l'auto-immunité a commencé après qu'Imbach ait observé que l'IgIV administrée à deux patients pour une agammaglobulinémie améliorerait également leur thrombocytopénie coexistante. En 1981, Imbach a rapporté une série de sept enfants atteints de purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) chronique ou intermittent et six patients atteints de PTI aigu, qu'il a traités avec cinq jours consécutifs d'IgIV à 0,4 mg/kg. Tous ces patients ont présenté une réponse initiale spectaculaire, avec une multiplication par 5 de la numération plaquettaire. Le succès des IgIV dans le PTI a conduit à leur utilisation dans un grand nombre d'affections auto-immunes et inflammatoires (55), comme le SGB, la maladie de Kawasaki, la neuropathie motrice multifocale et la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique .

Les immunoglobulines sont isolées à partir d'un pool de plasma donné par 1000 à 100 000 personnes. Avec des pools de donneurs de cette taille, tout le spectre des anticorps produits par la population est représenté dans le produit final.

Les IgIV sont purifiées pour éliminer ou inactiver les agents infectieux et prévenir les agrégats. Les IgIV contiennent principalement des IgG, mais selon le processus de production, une préparation d'IgIV peut contenir des niveaux significatifs d'autres Ig sériques, telles que les IgA ou les IgM. La quantité de ces autres Ig varie considérablement entre les différentes préparations d'IgIV, allant de quantités infimes à des concentrations en mg/ml (56).

Les patients présentant un déficit en IgA peuvent avoir des anticorps IgG contre les IgA. Si une préparation d'IgIV contenant des quantités importantes d'IgA est administrée à un patient déficient en IgA, des réactions graves peuvent survenir. Des préparations d'IgIV contenant de très faibles taux d'IgA sont disponibles et peuvent être tolérées par les patients présentant des anticorps anti-IgA (55).

Les IgG peuvent être utilisées comme thérapie de remplacement mais aussi d'immunomodulation.

Malgré sa large utilisation dans différentes pathologies, son mécanisme d'action immunomodulateur n'est pas entièrement connu. Il est suggéré que les différents mécanismes dépendent des fragments IgG F(ab)2 (variables) ou Fc (constants) des Ig.

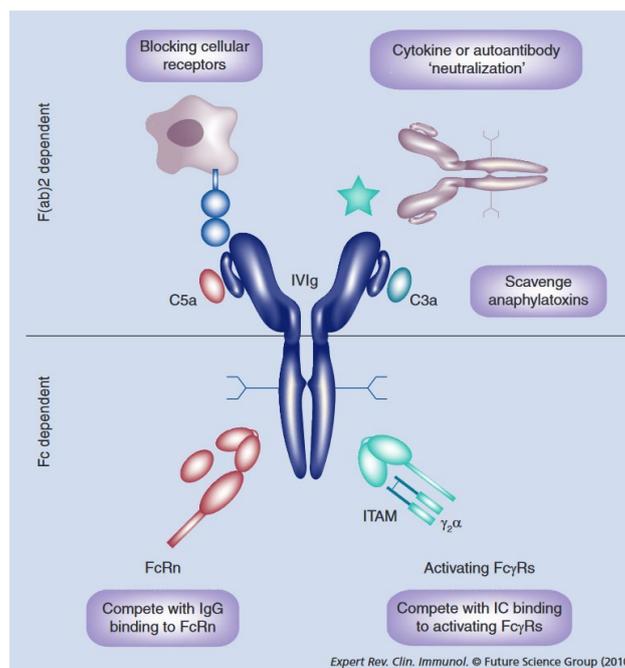


Figure 12: Mécanismes d'action suggérés pour l'intervention directe des IgIV sur les réponses pro-inflammatoires déclenchées par les auto-anticorps (56)

Plusieurs voies potentiellement anti-inflammatoires ont été associées au fragment F(ab) 2 de la molécule d'IgG.

En effet, les mécanismes dépendants du F(ab)2 incluraient le blocage des récepteurs cellulaires impliqués dans la pathologie auto-immune, la neutralisation des auto-anticorps et des cytokines et l'élimination des médiateurs pro-inflammatoires, tels que les protéines activées du complément C3a et C5a (Figure 12). Cette interaction empêche la liaison des fragments du complément à leurs récepteurs sur les cellules cibles.

Les mécanismes dépendants du Fc comprennent la compétition avec les complexes immunitaires pour la liaison aux récepteurs Fc γ activateurs et au récepteur Fc néonatal (Figure 12).

Le fragment IgG Fc est connu pour relier la spécificité du système immunitaire adaptatif (anticorps) aux effets pro-inflammatoires médiés par les cellules effectrices du système immunitaire inné, y compris les neutrophiles, les mastocytes et les macrophages (50). Des essais cliniques sur des cohortes de patients humains atteints de PTI ont démontré que le fragment Fc de l'IgG isolé a la capacité de supprimer très efficacement la déplétion plaquettaire médiée par les auto-anticorps. Cela a également été observé dans des modèles murins de PTI, de polyarthrite rhumatoïde et de néphrite néphrotoxique.

Le fragment Fc de l'IgG se compose de trois domaines différentes (CH1-3) et d'une région charnière, lieu de nombreuses interactions. Trois acteurs sont présentés dans l'inflammation médiée par les IgG : le récepteur Fc néonatal (FcRn), le premier composant de la voie du complément (C1q), et la famille des récepteurs Fc γ classiques (Fc γ Rs). Le FcRn est essentiel pour déterminer la demi-vie des IgG et n'affecte qu'indirectement l'activité pro-inflammatoire des IgG, alors que C1q et Fc γ Rs déclenchent directement l'inflammation en activant soit la voie du complément, soit les cellules effectrices de l'immunité innée. Les IgG1 et IgG3 sont capables d'interagir avec les Fc γ R cellules et d'activer la voie du complément. Les IgG2 interagissent principalement avec les Fc γ R. L'activité pro-inflammatoire des IgG dépend principalement des Fc γ R cellulaires.

Deux modèles proposent des mécanismes par lesquels le fragment Fc des IgIV pourrait être capable de supprimer l'activité pro-inflammatoire des auto-anticorps IgG.

Le premier modèle suggère que les IgIV entrent directement en compétition avec les auto-anticorps pour la liaison des partenaires d'interaction essentiels à la demi-vie des IgG et au déclenchement des voies effectrices pro-inflammatoires (FcRn et FcγRs activateurs). Le second modèle suppose que certains variants de glycosylation des IgG dans la préparation d'IgIV ont une fonction immunomodulatrice et fixent un seuil pour l'activation des cellules effectrices innées.

De plus, plusieurs voies indirectes d'immunomodulation médiée par les IgIV ont été identifiées, impliquant des populations cellulaires distinctes telles que les monocytes et les macrophages (56). D'autres récepteurs de surface cellulaire seraient également impliqués dans ces voies, rendant le mécanisme d'action des IgIV complexe et à ce jour et comprenant encore des zones à éclaircir.

b. Effets indésirables des immunoglobulines

Les immunoglobulines sont plutôt bien tolérées par les patients. Le risque général d'avoir des effets indésirables est d'environ 10%, avec des effets mineurs.

Les effets secondaires possibles des IgIV comprennent la fièvre, la myalgie, les céphalées, l'hypotension, le méningisme, l'urticaire, l'eczéma et, rarement, la nécrose tubulaire rénale, les événements thromboemboliques, la pancytopenie, l'alopecie et l'anaphylaxie.

L'utilisation des IgIV comporte un risque théorique de transmission d'infection, notamment par des virus et potentiellement par des virus ou d'autres agents qui n'ont pas encore été découverts. Jusqu'alors, ce risque de transmission de l'infection ne s'est pas concrétisé et la plupart des laboratoires qui fabriquent des IgIV ont rassemblé un grand nombre de données de sécurité concernant leurs produits (57).

c. Utilisation des immunoglobulines dans le SGB

Une étude pilote sur le SGB datant de 1988 a démontré pour la première fois une preuve d'efficacité des IgIV dans le traitement de cette pathologie.

Une première étude randomisée comparant les échanges plasmatiques aux IgIV dans le SGB a été menée en 1992, montrant que les IgIV avaient potentiellement une efficacité supérieure.

Depuis, d'autres études menées ont confirmé que les IgIV et les échanges plasmatiques présentaient une efficacité similaire. Peu d'essais comparant les IgIV à un placebo ont été menés (57).

Les IgIV sont débutées si possible dans les deux premières semaines après le début des symptômes, avec une dose de 0,4 g/kg sur 5 jours. Ce schéma thérapeutique peut être répété chez un patient présentant une détérioration secondaire à une amélioration ou une stabilisation initiale.

Des études avaient été menées pour cette dose en comparaison à un traitement d'1g/kg par jour pendant deux jours. Aucune différence significative n'a été démontrée, mais les rechutes précoces étaient significativement plus fréquentes après le régime sur deux jours.

Le traitement par IgIV est aujourd'hui le traitement privilégié pour de nombreux centres hospitaliers en raison de la disponibilité plus importante des IgIV, de la non-nécessité d'un équipement spécialisé pour les administrer, ainsi que du faible risque d'effets indésirables (58). Selon le lieu de traitement, le coût du traitement par IgIV peut être moindre par rapport à celui par échange plasmatique. Cependant, cela reste variable en fonction des établissements.

Il n'existe aucune preuve que la thérapie combinée (IgIV après l'échange plasmatique) ou la thérapie répétée avec la même immunothérapie soit plus efficace ou associée à de meilleurs résultats à court ou à long terme par rapport à la thérapie standard recommandée chez les patients atteints de SGB.

4. Limites des thérapies actuelles pour le SGB

Comme décrit précédemment, les IgIV et les échanges plasmatiques ont été prouvés comme étant des traitements efficaces principalement sur l'amélioration motrice chez les adultes présentant une forme typique et sévère du SGB.

Cependant, il existe également des dilemmes thérapeutiques pour les patients présentant des formes plus légères, pour des formes variantes du SGB, lorsque l'apparition des symptômes date de plus de deux semaines, ou lorsque l'état des patients ne s'améliore pas.

La plupart des études contrôlées randomisées ont été réalisées chez des patients atteints de formes sévères. Il n'est pas encore très bien connu si les patients atteints d'une forme légère pourraient bénéficier d'un traitement par IgIV ou par échange plasmatique, mais certaines données suggèrent que le délai d'apparition de la récupération motrice chez les patients légèrement atteints est réduit par deux cycles d'échange plasmatique. La pratique et l'effet du traitement chez les patients atteints d'un SGB léger sont actuellement étudiés dans le cadre de l'IGOS, une étude de cohorte prospective multicentrique sur le SGB devant se terminer en 2024 (49).

De plus, bien que le coût entre les IgIV et l'échange plasmatique puisse être variable, les deux restent particulièrement élevés. Ce coût élevé peut être responsable d'un taux de mortalité et une morbidité plus élevés dans certains pays, comme le Bangladesh (59).

Traitement	Mécanisme d'action	Avantages	Inconvénients
Échange plasmatique	Élimination des auto-anticorps pathogènes, des complexes immuns, des facteurs du complément, des cytokines et autres médiateurs humoraux pro-inflammatoires	Effet rapide	Équipement spécialisé requis Risque d'instabilité hémodynamique, de coagulopathie de dilution, d'hypocalcémie, de thrombose élevée.
IgIV	Modulation de la production d'auto-anticorps pathogènes, neutralisation des auto-anticorps, inhibition de l'activation du complément et de la formation du complexe d'attaque membranaire (C5b-9), modulation des récepteurs Fc sur les macrophages et autres cellules effectrices, suppression des cytokines, des chimiokines et des molécules d'adhésion, modulation des fonctions des lymphocytes T, interférence avec la reconnaissance des antigènes pathogènes.	Équipement spécialisé non requis, facilité d'administration. Sans danger pour la grossesse. Effets secondaires peu fréquents	Efficacité variable. Risque d'événements thrombotiques (par exemple infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde), d'insuffisance rénale et d'anaphylaxie en cas de déficit en IgA, de méningisme. Risque de pénurie

Figure 13: Tableau comparatif des traitements de référence du SGB

Ainsi, malgré la disponibilité et l'utilisation des traitements immunomodulateurs comme les IgIV et les échanges plasmatiques qui accélèrent la guérison, 20% des patients atteints du SGB continuent de présenter des signes handicapants plusieurs mois et plusieurs années après l'apparition de la maladie, et environ 5% des patients en décèdent.

C'est dans le but d'améliorer ce pronostic en demi-teinte que de nouvelles thérapeutiques ont été explorées ces dernières décennies et années, et que d'autres sont encore en cours d'exploration.

IV. Recherche d'autres thérapeutiques et essais cliniques

De nombreuses pistes ont été et sont en train d'être explorées dans le but de combler les lacunes thérapeutiques persistantes chez le SGB malgré l'utilisation des IgIV et de l'échange plasmatique.

Différentes classes thérapeutiques ont été explorées, ainsi que certaines médecines dites alternatives. Des essais cliniques sont également toujours en cours et offrent des nouvelles perspectives prometteuses pour le traitement du SGB et l'amélioration de la compréhension des réponses immunitaires impliquées dans cette pathologie.

1. Modèle animal de référence dans la recherche de traitements contre le SGB

Avant de conduire des essais cliniques sur l'Homme, les différentes hypothèses thérapeutiques sont testées sur un modèle animal devenu une référence dans la recherche de traitements contre le SGB.

La névrite auto-immune expérimentale (EAN) est un modèle accepté du SGB qui peut être induite chez les animaux (rats, souris, lapins principalement) par immunisation avec un homogénat de nerf périphérique ou par immunisation avec des protéines de myéline du système nerveux périphérique (P0, P2, PMP22). Les animaux développent une ataxie et une faiblesse après une période de latence d'environ deux semaines. Ce modèle est très utilisé pour l'expérimentation de nouvelles solutions thérapeutiques pour le SGB et sert de référence dans beaucoup d'études (60).

De plus, l'encéphalite auto-immune expérimentale, ou encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) est un modèle animal de la sclérose en plaques provoquant une inflammation, voire une démyélinisation du système nerveux central. Ce modèle est également utilisé à un stade précoce de la recherche sur les syndromes neurologiques et est régulièrement cité dans les essais sur des traitements potentiels du SGB (61).

2. Historique des recherches de traitements contre le SGB

a. Corticostéroïdes

L'utilisation des corticostéroïdes dans le cadre du traitement du SGB remonte au début des années 1950. Par leur effet anti-inflammatoire, il a été émis comme hypothèse que les corticostéroïdes pourraient inhiber la progression du SGB. Aucune preuve significative n'a permis de démontrer leur efficacité.

Une revue systématique Cochrane de six essais cliniques portant sur 587 patients atteints de SGB traités avec différentes formes et doses de corticostéroïdes n'a montré aucune différence significative en termes de mortalité ou de degré d'invalidité par rapport aux patients prenant un placebo.

Les stéroïdes ne sont pas recommandés pour le traitement des patients atteints de SGB sur la base des preuves actuelles. Dans quatre autres essais portant sur un total de 120 patients, les patients prenant des corticostéroïdes par voie orale présentaient une amélioration clinique moindre après quatre semaines par rapport aux patients ne recevant pas de corticostéroïdes, ce qui suggère que les corticostéroïdes par voie orale peuvent même retarder le rétablissement à long terme chez les patients atteints de SGB.

Bien que la méthylprednisolone intraveineuse seule ne produise ni d'effet bénéfique ni d'effet significativement nocif chez les patients atteints de SGB, l'association d'IgIV et de méthylprednisolone intraveineuse n'a démontré aucun effet significatif sur les résultats à long terme par rapport à l'IgIV seule.

Malgré l'efficacité générale des corticostéroïdes dans les troubles à médiation immunitaire et dans l'EAN, il a été clairement établi qu'ils sont inefficaces dans le traitement du SGB, y compris pour la variante PIDA. Il est supposé que les effets anti-réparatifs des corticostéroïdes à la suite d'une lésion axonale peuvent contrecarrer leurs effets anti-inflammatoires initiaux dans le SGB, ce qui n'entraîne aucun avantage par rapport au placebo (58,62).

b. Filtration du LCR

La filtration du LCR a été proposée comme nouveau traitement du SGB. La théorie qui soutient la filtration du LCR est que les facteurs pathogéniques solubles ou les médiateurs inflammatoires, y compris les cytokines, pourraient être éliminés de manière précoce d'un site où la conduction nerveuse pourrait être entravée, ou la racine nerveuse endommagée. Bien qu'une étude réalisée en comparaison au traitement par échange plasmatique ait démontré une équivalence significative entre les deux traitements (63), aucun contexte pathologique ne permettait de recommander la poursuite de la filtration du LCR dans le SGB (64).

c. Interferon- β

Les interférons (IFN) sont une famille de glycoprotéines inhibitrices. A ce jour, dix grandes classes d'IFN ont été découvertes. Parmi elles, l'IFN- β représentait un bon candidat pour avoir des effets bénéfiques dans le traitement du SGB pour plusieurs raisons théoriques.

En tant qu'immunomodulateur cellulaire, l'IFN- β peut inhiber la présentation des antigènes et la sécrétion du TNF- α chez les patients atteints de SGB, diminuer la prolifération des lymphocytes T, réduire les adhérences, augmenter la production de cytokines anti-inflammatoires et moduler les propriétés des macrophages (65). En outre, l'IFN- β s'était révélé efficace dans la sclérose en plaques, la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique et l'EAN.

D'après ce rationnel, il était attendu que l'IFN- β soit efficace dans le traitement du SGB. Cependant, les effets restent controversés.

Deux rapports de cas ont suggéré que l'IFN- β -1a associé aux échanges plasmatiques et aux IgIV présente un avantage thérapeutique dans le SGB (65,66).

Dans les deux cas, le délai médian de guérison était raccourci. Cependant, dans un autre essai, aucune amélioration de ce type n'a été observée, bien que les données de sécurité de l'IFN- β -1a étaient favorables (67).

Certaines revues dont la revue Cochrane ont rapporté que la qualité des preuves de l'utilisation de l'IFN- β dans le SGB était trop faible pour tirer une conclusion définitive et envisager d'utiliser ce traitement en tant que traitement de référence pour les patients atteints de SGB (64,68).

d. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un agent antinéoplasique de première intention, largement utilisé depuis 1958 dans le traitement de plusieurs cancers et autres pathologies sévères, et un agent immunomodulateur utilisé pour traiter les maladies auto-immunes. Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune grave, le cyclophosphamide à forte dose peut améliorer la qualité de vie et avoir une puissante activité immunosuppressive.

Cette immunosuppression bénéfique a été médiée par la réduction de la lymphoprolifération, l'abolition des fonctions des cellules lymphocytes T régulateurs (Treg, sous-population des lymphocytes T CD4+) et l'inhibition de l'interleukine (IL)-12.

Trois cas de patients atteints de lupus érythémateux systémique et de SGB concomitant ont été rapportés. Chez deux de ces patients, le traitement par échange plasmatique et par IgIV n'avait pas été efficace. L'un de ces patients a reçu un diagnostic d'AMAN, qui s'est amélioré après l'administration de glucocorticoïdes à forte dose et de cyclophosphamide intraveineux à faible dose ; l'autre patient a répondu au cyclophosphamide et à la prednisone (69). Le troisième patient a reçu un diagnostic d'AMSAN et était en rémission clinique après un traitement par IgIV, glucocorticoïdes à forte dose et cyclophosphamide à faible dose (70). Dans le cas de l'EAN, le traitement prophylactique par cyclophosphamide a amélioré les caractéristiques cliniques et histologiques du SGB mais le traitement thérapeutique n'a eu un impact que sur les caractéristiques cliniques. De plus, le traitement prolongé par cyclophosphamide s'est avéré associé à des infections et à des maladies néoplasiques. Ce traitement n'a donc pas non plus été concluant pour traiter le SGB (71).

e. Mycophénolate Mofétil

Le mycophénolate mofétil est un produit issu de l'acide mycophénolique et est un médicament utilisé dans les protocoles de transplantation. C'est un médicament immunosuppresseur et anti-inflammatoire, qui a montré son efficacité dans la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, la myopathie inflammatoire auto-immune, la neuropathie motrice multifocale, le syndrome néphritique sévère dépendant des stéroïdes et plusieurs modèles animaux de maladies auto-immunes, le diabète sucré, la sclérose en plaques et les maladies inflammatoires de l'intestin.

Il peut inhiber de manière réversible la synthèse des lymphocytes T et B. Il a également un puissant effet cytostatique et anti-prolifératif sur les lymphocytes T et B, et inhibe la glycosylation des protéines d'adhésion à la surface des cellules.

Une étude pilote a été menée sur le mycophénolate mofétil dans le traitement du SGB incluant 112 participants qui ont été traités avec 0,4g/kg par jour avec les IgIV et 500 mg de méthylprednisolone pendant cinq jours consécutifs comme groupe contrôle, et 26 patients traités en plus avec 1000 mg/jour de mycophénolate mofétil pendant six semaines comme groupe expérimental dans les mêmes centres.

L'association s'est avérée sûre et les effets indésirables n'ont pas été significativement différents entre les deux groupes, mais elle n'a pas démontré d'amélioration par rapport au groupe contrôle (72).

L'inefficacité du mycophénolate mofétil dans cette étude peut être attribuée à un dosage et une durée inadéquats, ou à un début tardif.

De nouveaux essais cliniques de plus grande envergure seraient nécessaires pour évaluer la sécurité et l'efficacité du mycophénolate mofétil comme traitement du SGB (71).

f. Rituximab

Le rituximab est un anticorps dirigé contre le CD20 et provoque une déplétion ciblée des lymphocytes B. Il s'agit d'une cible parfaite car il est exprimé exclusivement sur les cellules B et n'est pas éliminé de ces cellules. Le CD20 est internalisé lors de la fixation de l'anticorps ; toutefois, sa fonction dans les cellules B n'est pas bien comprise. Les mécanismes d'action du rituximab font principalement intervenir la cytotoxicité médiée par le complément, la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et l'apoptose. Ainsi, le rituximab a des effets immunorégulateurs en augmentant les lymphocytes Treg.

C'est un traitement autorisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lymphome à cellules B CD20+. Il a également été utilisé dans diverses autres maladies et affections impliquant les cellules B, comme l'anémie hémolytique auto-immune, la transplantation rénale, les polyneuropathies associées aux IgM, le purpura thrombocytopénique idiopathique et le lupus érythémateux disséminé (71).

Aucun essai clinique n'a directement examiné les effets du rituximab dans le SGB. Cependant, l'efficacité du rituximab a été démontrée dans un rapport de cas concernant un patient ayant

développé un SGB après avoir subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques déplétées en cellules T pour un syndrome myélodysplasique.

69 jours après la transplantation, le patient a finalement été diagnostiqué d'une forme AMAN. Deux cures de 4 jours de 500 mg/kg par jour d'IgIV, chacune administrée sur des jours consécutifs, n'ont produit aucune amélioration clinique.

Le patient a ensuite reçu deux traitements de 375 mg/m² de rituximab, administrés une fois par semaine pendant 4 semaines. Ce traitement a amélioré la force musculaire du patient et a réduit la virémie du virus Epstein-Barr (73).

Le rituximab peut ainsi être envisagé comme solution thérapeutique pour les patients présentant un SGB réfractaire, mais les données restent pour le moment limitées (71).

g. Anticorps monoclonaux

Il existe des anticorps monoclonaux spécifiques de CD28, qui jouent un rôle majeur dans l'activation des lymphocytes T par la médiation des signaux de co-stimulation, de deux types : le superagoniste JJ316 et le conventionnel JJ319 (71).

Les anticorps superagonistes peuvent activer les cellules T, tandis que le JJ319 repose sur la stimulation des récepteurs des cellules T. Il a été reporté que les anticorps spécifiques de CD28 avaient des effets préventifs et thérapeutiques sur l'EAN. Le JJ316 réduit la prolifération des P3 et de l'IFN- γ (86).

Une autre piste a été testée sur un anticorps monoclonal anti IL-18. Les macrophages activés produisent de l'IL-18, qui favorise la prolifération des cellules T, active les cellules tueuses naturelles et induit la production d'IFN- γ . L'IL-18 est une cytokine pléiotrope qui agit contre les pathogènes intracellulaires. Des études ont rapporté que les niveaux d'IL-18 étaient significativement plus élevés dans les racines nerveuses des rats EAN et dans les sérums des patients atteints de SGB.

L'anticorps monoclonal anti-IL18 atténue les symptômes de l'EAN en modifiant l'équilibre Th1/Th2 et en régulant à la baisse les réponses des autoanticorps. De plus, lorsqu'il est injecté avant l'apparition des symptômes, il retarde l'apparition des signes cliniques. En outre, il réduit la gravité et la durée de la maladie, quel que soit le moment de l'administration.

L'examen pathologique a révélé que cet anticorps monoclonal supprimait la prolifération des cellules mononucléaires, l'infiltration des cellules inflammatoires dans le système nerveux périphérique et la sécrétion d'IFN- γ (85).

Les recherches ne se sont pas poursuivies mais cela reste une piste potentielle pour l'apport d'une nouvelle solution thérapeutique pour les patients atteints de SGB.

h. Acide valproïque

L'acide valproïque est un acide gras ramifié à chaîne courte et un médicament utilisé couramment pour le traitement des crises d'épilepsie, des convulsions et des troubles bipolaires. Son action dans ces troubles est médiée par l'inhibition de l'histone désacétylase.

Durant la dernière décennie, le remodelage axonal, les effets neuroprotecteurs et anti-inflammatoires de l'acide valproïque ont attiré une attention croissante. En effet, il est efficace dans diverses maladies neurologiques et dans des modèles animaux tels que l'EAE, les lésions de la moelle épinière chez les rongeurs, l'ischémie globale transitoire chez les rats et les gliomes malins (71).

Un essai clinique n'a trouvé aucun effet de l'acide valproïque chez les patients atteints de SGB. Cependant, il a été utilisé pour traiter l'EAN. Dans cet essai, les actions suppressives et thérapeutiques de l'acide valproïque ont été explorées dans deux groupes expérimentaux, à travers différentes phases de l'EAN. Il a été démontré que l'acide valproïque pouvait raccourcir la durée de la maladie et atténuer l'inflammation et la démyélinisation grâce à ses effets suppressifs et thérapeutiques.

Ses mécanismes d'action comprennent la diminution des cellules IL-17+ et l'augmentation des cellules Foxp3+ dans le sang périphérique et les nerfs sciatiques, la suppression des niveaux d'ARNm des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-1b, IL-4, IL-6 et IL-17 dans les ganglions lymphatiques et l'inhibition de l'infiltration par les cellules inflammatoires, y compris les macrophages, les cellules T et les cellules B dans le système nerveux périphérique (74).

Par ses effets favorables dans le cadre de l'EAN, l'acide valproïque est une piste de traitement pour le SGB et nécessiterait des explorations plus importantes.

i. Antibiotiques

La piste des antibiotiques a également été explorée. Parmi eux, la doxycycline, un antibiotique de la famille des tétracyclines.

Dans une étude, la doxycycline a été utilisée pour traiter l'EAN chez les rats. Les rats ont reçu une injection intrapéritonéale de 40 mg/kg de doxycycline, une fois par jour, du 9^{ème} au 14^{ème} jour après l'immunisation. Dans le groupe traité par la doxycycline, la sévérité de la maladie était réduite. En outre, dans les nerfs sciatiques des rats, la doxycycline a diminué de manière significative le nombre de cellules inflammatoires et de cytokines, et le degré de démyélinisation périvasculaire (75). Ainsi, la doxycycline pourrait atténuer efficacement l'inflammation périphérique chez les rats EAN, et potentiellement chez l'Homme en traitement du SGB.

Le sirolimus (ou rapamycine), est produit par la bactérie *Streptomyces hygroscopicus*. Il a d'abord été utilisé comme antibiotique antifongique avant de découvrir qu'il était un puissant agent immunosuppresseur et antitumoral.

Ses fonctions immunosuppressives résultent principalement du blocage des proliférations de cellules T et B. La prévention et le traitement de l'EAN avec le sirolimus ont été étudiés en administrant à des rats des injections intrapéritonéales quotidiennes de sirolimus avant l'apparition et les premiers signes de l'EAN. Il a été constaté que le sirolimus prévenait l'EAN en inhibant le développement de la paralysie, et qu'après l'apparition de l'EAN, il en réduisait la gravité et favorisait la récupération clinique et électrophysiologique (71).

Des études supplémentaires sont nécessaires pour prouver l'efficacité potentielle de la doxycycline et du sirolimus dans le traitement du SGB mais les premières données dans le modèle animal étaient prometteuses.

j. Statines

Les statines sont une famille d'inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase et comprennent deux générations de médicaments :

- Les statines de première génération, qui ont des structures similaires et comprennent la simvastatine, la lovastatine et la pravastatine
- Les statines de deuxième génération, qui ont des structures différentes et synthétiques, et comprennent l'atorvastatine et la fluvastatine.

Ces médicaments ont été approuvés pour une utilisation dans l'hypercholestérolémie et les maladies coronariennes. Ils bloquent la conversion de l'HMG-CoA en L-mévalonate.

Le mévalonate étant également un précurseur de certains composés isoprénoïdes non stéroïdiens, les statines ont d'autres effets que la réduction du cholestérol. En effet, les effets immunomodulateurs et neuroprotecteurs font l'objet de nombreuses recherches (76).

Les statines ont été largement utilisées dans les maladies neurologiques et les modèles animaux, tels que l'EAE et la sclérose en plaques, les accidents vasculaires cérébraux, un modèle animal de lésion par écrasement des nerfs et la maladie de Parkinson (71).

Afin de déterminer si la lovastatine avait un effet prophylactique sur l'EAN, des chercheurs ont injecté la lovastatine par voie intrapéritonéale à des rats à une dose de 10 mg/kg du 8^{ème} au 14^{ème} jour et du 21^{ème} jour après l'immunisation. Les résultats ont montré que la lovastatine inhibait le développement de l'EAN et diminuait la sévérité de la maladie. En outre, les auteurs ont évalué la fonction thérapeutique de la lovastatine, en administrant ce médicament à une dose de 25 mg/kg des jours 14 à 21 après l'immunisation.

Ce traitement a diminué la gravité de l'EAN au pic de la maladie, a raccourci sa progression et n'a montré aucune rechute après l'arrêt du traitement. Dans l'ensemble, ces résultats montrent que la lovastatine protège contre le développement et la progression de l'EAN, c'est-à-dire que la lovastatine a des effets à la fois prophylactiques et thérapeutiques sur les lésions nerveuses périphériques induites par l'EAN, en limitant la migration des leucocytes autoréactifs dans les nerfs périphériques. De plus, la lovastatine pouvait diminuer et supprimer les réponses des cellules T et les splénocytes CD11b/c+ exprimant les antigènes co-stimulateurs du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et B7-1 sans modifier les niveaux de cholestérol (77).

L'atorvastatine a également été testée dans le traitement de l'EAN chez le rat. L'atorvastatine inhibait les réponses immunitaires T auxiliaires (*T helper, Th*) 1 et Th17 en réduisant les pourcentages de cellules IFN- γ + et IL-17+ dans les nerfs sciatiques, en augmentant le niveau des cellules Treg et en diminuant l'expression de la molécule co-stimulatrice dans les cellules mononucléaires des ganglions lymphatiques. Cependant, les changements dans les niveaux de cytokines et de cellules ne différaient pas significativement entre le groupe expérimental et le groupe contrôle (78).

Ainsi, bien que les statines puissent présenter des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices intéressantes, leur efficacité dans le traitement du SGB nécessite une évaluation plus approfondie. Les études futures permettront de mieux comprendre le rôle potentiel des statines dans cette maladie neurologique complexe et d'offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques aux patients atteints de SGB.

k. Erythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO) est un facteur de croissance qui stimule l'érythropoïèse. L'EPO et son récepteur (EPO-R) sont présents dans les systèmes nerveux central et périphérique. Après une lésion nerveuse, les cellules de Schwann produisent de l'EPO, qui contribue à la survie et à la régénération des nerfs par la prolifération des cellules de Schwann et la signalisation cellulaire induite par l'EPO-R (79).

À la surface des cellules nerveuses, l'EPO se lie à l'EPO-R, ce qui peut entraîner des effets anti-apoptose, anti-oxydant, anti-inflammatoire, d'angiogenèse, de neurogenèse et neurotrophique (80).

L'EPO est impliquée dans un large éventail de maladies du système nerveux en tant qu'agent neuroprotecteur et neurorégénérateur, notamment dans les accidents vasculaires cérébraux, les lésions cérébrales traumatiques, la sclérose en plaques, la schizophrénie et les lésions nerveuses périphériques.

Une étude a montré qu'au stade maximal de l'EAN, les niveaux d'EPO et d'EPO-R, qui jouent un rôle neuroprotecteur, augmentaient de façon transitoire dans les cellules de Schwann, les axones, les macrophages inflammatoires et les cellules endothéliales vasculaires chez les rats (81).

Une autre étude a permis de constater en traitant des rats par injections intrapéritonéales d'EPO, respectivement le troisième et le dixième jour après l'immunisation, à titre préventif ou thérapeutique, que les deux régimes d'EPO diminuaient les scores cliniques, mais qu'un traitement précoce entraînait des scores plus faibles. Il a aussi été constaté que l'EPO réduisait la réactivité auto-immune des nerfs périphériques et l'infiltration des lymphocytes T. De plus, l'EPO a non seulement réduit la sécrétion d'oxyde nitrique et de TNF- α , mais a également transformé les macrophages en une forme anti-inflammatoire appelée macrophages M2, qui expriment le facteur de croissance transformant- β (82).

I. Fasudil

Le Fasudil est un inhibiteur sélectif de la rho-kinase qui est présente dans les systèmes nerveux central et périphérique et module la migration, la prolifération et la survie des cellules en supprimant la prolifération et la motilité cellulaires, et améliore la maturation des précurseurs d'oligodendrocytes et la régénération axonale.

Il est utilisé pour traiter certaines maladies et leurs modèles animaux, comme l'ostéonécrose induite par les stéroïdes, le lupus, l'EAE, la néphropathie diabétique expérimentale et l'amyotrophie spinale (71).

Les effets immunorégulateurs, protecteurs et anti-inflammatoires du Fasudil ont mené à évaluer ses effets dans l'EAN, notamment dans deux études sur les rats.

La première étude consistait à diviser les rats en trois groupes, un témoin, et deux autres à des dosages différents, 10 mg/kg et 100 mg/kg par jour. Le groupe recevant 100 mg/kg a obtenu de meilleurs résultats que les deux autres groupes en termes de scores cliniques, de changements de poids et de caractéristiques histopathologiques. Le Fasudil est efficace de manière dose-dépendante dans l'EAN (83).

La deuxième étude a examiné les effets préventifs et thérapeutiques du Fasudil en l'injectant à la dose de 100 mg/kg 2 jours avant l'apparition des symptômes au jour 18 après l'immunisation et de l'apparition des symptômes au jour 35 après l'immunisation.

Cela a résulté en la réduction des symptômes, de l'infiltration de cellules inflammatoires dans les nerfs périphériques, du degré de démyélinisation et de dégénérescence axonale et la prolifération des lymphocytes T, la favorisation de la polarisation des macrophages M2 dans

les nerfs sciatiques, l'augmentation des cellules Treg, démontrant une efficacité dans le traitement de l'EAN (84).

En conclusion, bien que la recherche sur l'efficacité du fasudil dans le traitement du SGB soit encore à un stade précoce les premières données suggèrent son potentiel thérapeutique. Les études futures permettront d'approfondir la compréhension des mécanismes d'action du fasudil, d'évaluer son efficacité réelle et d'optimiser son utilisation clinique ce qui pourrait ouvrir la voie à de nouvelles options de traitement pour les patients atteints de SGB, améliorant ainsi leur qualité de vie et leurs perspectives de récupération.

m. *Tripterygium Wilfordii*

Tripterygium Wilfordii est une herbe médicinale issue de la médecine chinoise. De nombreuses recherches ont eu lieu en raison des diverses applications de ses extraits de racine dans les maladies inflammatoires et auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la spondylarthrite ankylosante et la péri-neurite sensorielle, ainsi que dans la transplantation rénale.

Le triptolide est l'un de ses composés actifs par l'intermédiaire de ses fragments C-14 β -hydroxyle et γ -butyrolactone qui inhibent l'activation des cellules T et la production de cyclo-oxygénase et d'oxyde nitrique, et exerce ainsi un large éventail d'effets, notamment anti-inflammatoires. Il peut également limiter la chimio-attraction des neutrophiles et des cellules T, et inhiber l'expression des gènes pro-inflammatoires tels que ceux de l'IL-2, de l'IFN- γ et du TNF- α (86).

Un essai pour comparer les effets du polyglycoside de *T. Wilfordii* (TWP) et des corticostéroïdes à forte dose chez des patients atteints de SGB a été mené (87). De la dexaméthasone par perfusion intraveineuse a été administrée à un groupe expérimental, à raison de 15 à 20 mg/jour pendant 15 jours, puis de la prednisone durant 13 jours supplémentaires. L'autre groupe a reçu 60 à 80 mg/jour de TWP par voie orale pendant quatre semaines consécutives. Après 8 semaines, la TWP avait donné de meilleurs résultats que les corticostéroïdes à forte dose administrés par voie intraveineuse. Ce résultat pourrait être lié à la diminution des concentrations d'IL-6, de récepteurs solubles de l'IL-6 et de récepteurs

solubles de l'IL-2 provoquée par la TWP et au taux de synthèse intrathécale des IgG, qui est un indice de gravité du SGB (87).

Néanmoins, l'utilisation prolongée de *T. Wilfordii* provoque des toxicités liées aux systèmes rénal, reproducteur, cardiaque et hématopoïétique. La majorité de ces effets indésirables ont pu être résolus en ajustant la dose. Certains dérivés du triptolide ont fait l'objet d'au moins un essai clinique de phase I (88). Malgré cela, la sécurité et l'efficacité potentielle ne sont pas jugées suffisantes pour un traitement du SGB à large échelle.

n. Acupuncture

L'acupuncture a vu le jour dans la Chine ancienne et est une thérapie de la médecine traditionnelle chinoise. Elle est depuis largement acceptée dans le monde occidental.

L'acupuncture consiste à insérer de fines aiguilles dans des sites spécifiques à la surface du corps, appelés points d'acupuncture. L'électroacupuncture (EA) est une technique modifiée de l'acupuncture et utilise la stimulation électrique pour soigner certaines pathologies. La base de l'acupuncture est la sensation d'acupuncture, qui peut être ressentie par l'acupuncteur lorsqu'il atteint l'acupoint, et qui a été indiquée pour aider la connexion avec la profondeur et la rotation de l'aiguille (89).

La recherche moderne montre que l'acupuncture possède un excellent effet curatif sur la douleur, l'anxiété, le dysfonctionnement des membres et la paresthésie, et qu'elle peut améliorer efficacement la fonction neurologique.

Elle est utilisée dans un large éventail d'affections impliquant tous les systèmes du corps, et ses effets physiologiques ne peuvent être expliqués par un seul mécanisme.

La stimulation du nerf vague par l'acupuncture diminue la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et inhibe l'activation des macrophages, ce qui explique en partie son efficacité dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires (90). De plus, l'acupuncture peut renforcer l'activité des cellules *natural killer* (NK) du système immunitaire, ajuster l'équilibre Th1/Th2 et affecter la voie de signalisation neuro-immunitaire (91).

De par ses effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs, l'acupuncture et l'électroacupuncture ont également été utilisées dans le SGB. Elles sont utilisées en complément des traitements immuno-modulateurs de référence.

Des études et des rapports de cas ont montré que l'acupuncture et l'électroacupuncture ont un effet remarquable sur le SGB, en particulier sur la phase de convalescence et sur les séquelles du SGB en éliminant les symptômes de faiblesse, d'engourdissement et de douleur dans les membres. Cependant, elles sont utilisées en complément des traitements immuno-modulateurs de référence donc leur efficacité potentielle reste à mettre en perspective.

L'immunothérapie combinée à l'acupuncture/l'électroacupuncture a été une tendance dans le traitement du SGB en Chine (71).

Une recherche fondamentale de grande qualité et à large échantillon reste nécessaire pour démontrer le mécanisme d'action et l'efficacité de l'acupuncture pour le SGB (92).

3. Synthèse des mécanismes d'action des pistes thérapeutiques étudiées

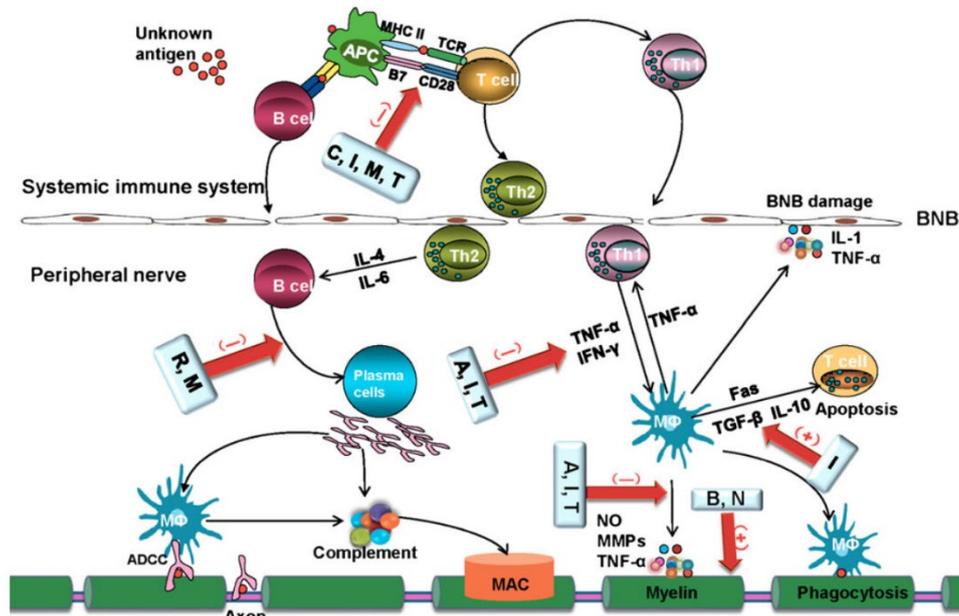


Figure 14: Schéma des principaux mécanismes d'action des thérapies affectant la pathogénèse du SGB (71) (A acupuncture, B facteur neurotrophique dérivé du cerveau, C cyclophosphamide, I interférons, M mycophénolate mofétil, N facteur de croissance nerveuse, R rituximab, T Tripterygium Wilfordii)

La Figure 14 permet de présenter les principaux mécanismes d'action des médicaments qui affectent la pathogénèse du SGB vus précédemment :

- A, I et T diminuent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.
- A, C, I et M inhibent la prolifération des cellules T.
- B et N améliorent la myélinisation périphérique. M et R suppriment l'activation et la prolifération des cellules B.
- I favorise l'apoptose des cellules T.

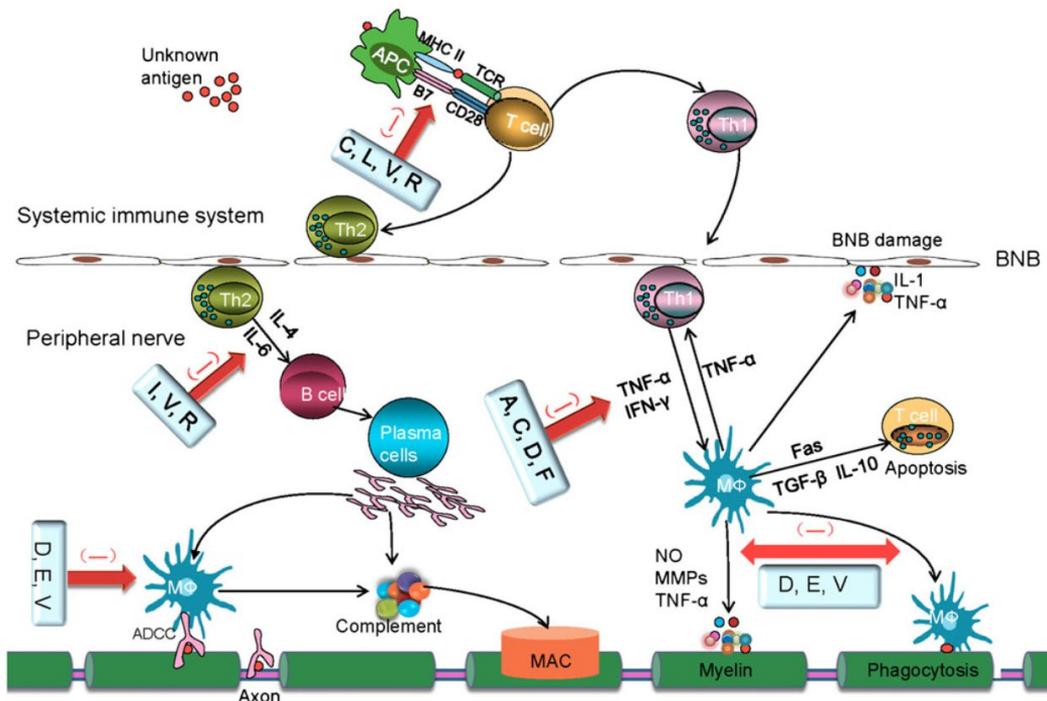


Figure 15: Schéma des principaux mécanismes d'action des thérapies affectant la pathogénèse de l'EAN (71) (A atorvastatine, C anticorps monoclonal spécifique du CD28, D doxycycline, E érythropoïétine, F fasudil, I anticorps anti-IL18, L lovastatine, R rapamycine, V acide valproïque)

La Figure 15 permet de présenter les principaux mécanismes d'action des médicaments qui affectent la pathogénèse de l'EAN vus également précédemment :

- A, C, D et F diminuent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.
- C, L, R et V inhibent la prolifération des cellules T.
- I, V et R suppriment l'activation et la prolifération des cellules B.
- D, E et V modulent la fonction des macrophages.

4. Essais cliniques en cours

a. Eculizumab

L'éculizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie directement et spécifiquement à la protéine du complément C5, bloquant son clivage et empêchant ainsi la formation des molécules pro-inflammatoires et lytiques C5a et C5b (93).

Le blocage ciblé du complément au niveau de C5 préserve les effets immunoprotecteurs antérieurs de l'activation du complément (par exemple, l'opsonisation et la phagocytose du C3b) (94).

L'éculizumab a d'abord été approuvé pour traiter l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, une maladie génétique dont la principale manifestation clinique est l'hémolyse médiée par le complément (95). Il a également été approuvé dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez l'adulte, le syndrome hémolytique et urémique atypique, le trouble du spectre de la neuromyéélite optique chez l'adulte.

Il a été testé dans une étude sur un modèle murin de lésion axonale induite par des anticorps anti-gangliosides. Dans cette étude, le traitement par l'éculizumab s'est avéré efficace pour améliorer les symptômes cliniques, électrophysiologiques et morphologiques de la neuropathie motrice terminale dans des modèles expérimentaux du SMF chez la souris. L'éculizumab a prévenu la paralysie des muscles respiratoires et la destruction des terminaisons nerveuses motrices.

Cependant, cette étude ne suit pas le contexte clinique du SMF ou SGB dans lequel l'initiation du traitement suit toujours l'apparition des symptômes. Ainsi, même s'il n'est pas attendu que l'éculizumab inverse les lésions existantes causées par le complément d'attaque membranaire chez les patients, un traitement rapide empêcherait la poursuite du dépôt de complément d'attaque membranaire, ce qui limiterait potentiellement les symptômes de la maladie et affecterait ainsi positivement le pronostic de guérison à long terme (94). Cette étude, bien qu'adaptée au modèle de la souris, a permis de poser des bases prometteuses en vue d'essais cliniques.

Un premier essai clinique avait été initié au Royaume-Uni, mais l'objectif de 30 patients à inclure dans l'essai n'avait pas été atteint sur la période d'étude de 2 ans car seulement 7

patients avaient été inclus, dont 5 traités par l'éculizumab. L'efficacité n'avait pas été analysée.

Après cela, un essai multicentrique de phase 2, en double aveugle et randomisé, de sécurité et d'efficacité de l'éculizumab dans le SGB a été mené en 2015 dans 13 hôpitaux du Japon.

34 patients âgés de plus de 18 ans et atteints d'un SGB de grade fonctionnel 3 à 5, donc ne pouvant plus marcher de manière indépendante, ont été inclus dans l'étude.

Les patients ont été randomisés (avec un ratio 2:1) pour recevoir 4 semaines d'IgIV puis l'éculizumab à la dose de 900 mg ou un placebo. L'étude comportait une mesure parallèle non comparative à un seul bras.

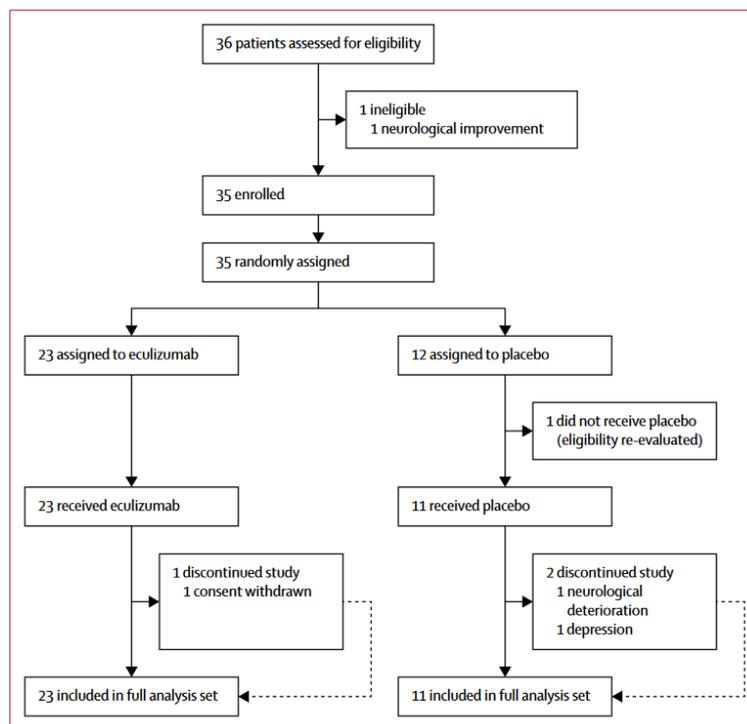


Figure 16: Profil de l'étude (96)

En réalité, 36 patients ont été sélectionnés, dont un a été exclu en raison d'une amélioration neurologique. Les 35 patients restants ont été recrutés et ont fait l'objet d'une randomisation, 23 étant affectés au groupe éculizumab et 12 au groupe placebo, dont 11 patients du groupe placebo ayant été inclus dans l'analyse (Figure 16).

Le principal critère d'efficacité était la proportion de patients ayant atteint le grade fonctionnel 2 ou moins au bout de la 4^{ème} semaine, sur l'échelle d'invalidité de Hughes, qui diffère légèrement de l'échelle d'invalidité en annexe 1 :

- 0 : sain
- 1 : symptômes mineurs et capable de courir
- 2 : capable de marcher 5 m sans aide
- 3 : capable de marcher 5 m avec de l'aide
- 4 : grabataire ou en fauteuil roulant
- 5 : nécessitant une ventilation assistée
- 6 : décédé

La valeur seuil pour une amélioration cliniquement pertinente était de 50 % et la valeur moyenne attendue de 80 %.

Les principaux critères de sécurité étaient l'incidence et la gravité des événements indésirables au cours de l'essai.

Les critères d'évaluation secondaires basés sur le grade fonctionnel étaient la proportion de patients s'améliorant d'un ou plusieurs grades fonctionnels par rapport au grade initial à chaque visite, la proportion de patients ayant atteint le grade fonctionnel 2 ou moins à chaque visite, le temps d'amélioration d'au moins un grade fonctionnel, la proportion de patients ayant le grade fonctionnel 1 ou 0 à la 24^{ème} semaine, et les changements par rapport au grade fonctionnel maximal et au grade fonctionnel à chaque visite jusqu'à 24 semaines.

La proportion de patients présentant le principal critère d'efficacité, donc un grade fonctionnel de 2 ou moins à la 4^{ème} semaine, était de 61 % dans le groupe éculizumab et de 45 % dans le groupe placebo.

Bien que la différence entre les groupes soit de 15 %, la limite inférieure de l'indice de confiance à 90 % dans le groupe éculizumab était de 42 %, ce qui ne dépassait pas le taux de réponse seuil prédéfini de 50 %. Dans une analyse de sensibilité utilisant une autre méthode statistique, les proportions ajustées de patients ayant un grade fonctionnel inférieur ou égal à 2 à la 4^{ème} semaine étaient de 65% dans le groupe éculizumab et de 45% dans le groupe placebo.

L'éculizumab a montré des preuves potentielles d'amélioration de la fonction motrice dans certains des critères d'évaluation secondaires, bien que l'étude n'ait pas été conçue pour des comparaisons statistiques entre les groupes.

La proportion de patients ayant retrouvé la capacité de courir à la 24^{ème} semaine était plus importante dans le groupe éculizumab que dans le groupe placebo. Ce critère n'était qu'une des mesures secondaires, mais il était cohérent avec l'amélioration potentielle du score moyen du grade fonctionnel entre le pic et la valeur à la semaine 24 chez les mêmes patients. Ces résultats ont suggéré que le traitement d'appoint par l'éculizumab pourrait améliorer les résultats chez les patients sévèrement affectés par le SGB et traités par l'IgIV.

L'éculizumab a été bien toléré par la plupart des patients, bien qu'un lien de causalité n'ait pu être exclu pour une anaphylaxie et un abcès intracrânien. Aucun décès n'est survenu.

Suite aux résultats obtenus en dessous des attentes en termes d'efficacité, certaines hypothèses ont été émises. En effet, les critères d'évaluation n'étaient potentiellement pas les plus appropriés au SGB. Les essais sur le SGB évaluent la plupart du temps les résultats à 4 semaines, mais une mesure des effets à long terme pourrait également être appropriée. De plus, dans cette étude, il est possible que les IgIV administrées avant l'éculizumab aient pu le neutraliser partiellement, réduisant ses effets. Une dose supérieure pourrait ainsi être explorée. Enfin, le nombre de patients inclus dans l'étude restait relativement faible et n'a pas permis de faire des comparaisons statistiques entre les groupes éculizumab et placebo.

Les données collectées lors de cet essai suggèrent que l'éculizumab pourrait avoir le potentiel de supprimer les lésions nerveuses médiées par le complément et améliorer la récupération clinique des patients atteints du SGB (96).

Une étude de phase 3 a récemment été menée, également au Japon. C'est une étude multicentrique, contrôlée par placebo, en double aveugle et randomisée, dans le but d'étudier l'efficacité et la sécurité de l'éculizumab chez les patients atteints d'un SGB sévère.

Le schéma de randomisation était le même que pour la phase 2, à savoir un ratio 2 : 1 avec dans les deux bras un traitement aux IgIV, puis soit par éculizumab, soit par placebo, une fois

par semaine pendant 4 semaines. Selon les informations jusqu'alors disponibles, 57 patients ont été inclus dans l'étude (97). Cependant, aucun résultat n'a encore été publié.

La piste du traitement par anticorps monoclonal humanisé inhibant C5 est donc encore pleinement en exploration et d'actualité, et pourrait offrir de nouvelles solutions thérapeutiques si les résultats s'avèrent satisfaisants.

b. ANX005

Une autre piste visant la voie du complément est celle d'ANX005. Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé IgG4 contre le C1q qui inhibe la cascade du complément. Il s'est avéré prometteur dans la diminution du recrutement des cellules immunitaires et les lésions axonales dans le modèle animal de l'AMAN (98).

Une première étude de phase 1b visant à évaluer la sécurité et la tolérabilité d'ANX005 en association avec des IgIV a été menée sur 14 participants a eu des résultats prometteurs (99). Depuis, une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique d'ANX005 chez 216 patients atteints du SGB est en cours. Deux doses différentes d'ANX005 sont testées dans deux bras différents. L'essai est contrôlé par placebo dans un troisième bras (100). Les résultats de cette phase 3 seront attendus afin de savoir si ANX005 pourrait constituer une nouvelle solution thérapeutique dans le traitement du SGB.

c. Imlifidase

En 2001, une cystéine protéase a été découverte et purifiée à partir de *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*). *S. pyogenes* est une bactérie et un important pathogène humain responsable d'un large éventail d'infections (101), d'au moins 700 millions de cas de pharyngite et d'infections cutanées par an, ainsi que de plus de 500 000 décès (102).

La protéase, enzyme de dégradation de l'Ig de *S. pyogenes* (IdeS, ou imlifidase) présente un degré de spécificité unique. En effet, l'IgG est son seul substrat. Elle clive les anticorps IgG en fragments F(ab')₂ et Fc, et est sécrétée par *S. pyogenes*.

L'IdeS/imlifidase est l'un des facteurs de virulence de la bactérie, qui lui permet d'échapper aux défenses immunologiques de l'hôte, telles que la phagocytose et l'activation du complément, en éliminant la région Fc des IgG ciblant, par exemple, les antigènes de surface bactériens.

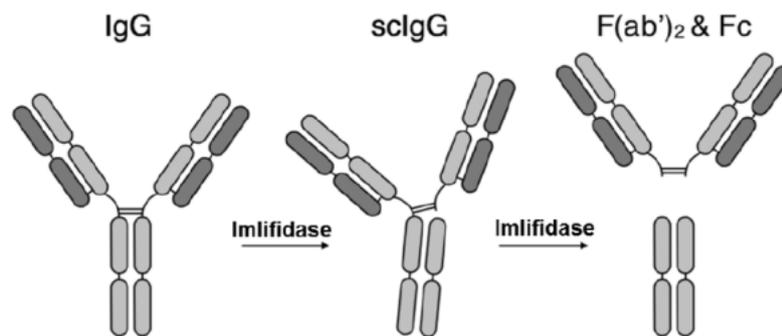


Figure 17: Mécanisme d'action de l'imlifidase (103)

L'IgG humaine intacte, quel que soit son isotype, est clivée par l'IdeS en deux étapes. La première étape génère une molécule d'IgG clivée (scIgG) avec une chaîne lourde intacte. La seconde étape génère un fragment F(ab')₂ et un fragment Fc homo-dimérique maintenus ensemble par des interactions non covalentes.

En tirant parti de cette action, il a été démontré que l'IdeS/imlifidase avait des effets thérapeutiques dans plusieurs modèles de maladies auto-immunes médiées par des auto-anticorps pathogènes (104). L'imlifidase semble être un traitement prometteur car le clivage des anticorps IgG inhibe l'activation du complément après la formation du complexe immunitaire.

En effet, une étude *in vitro* a montré que l'imlifidase réussit à cliver les anticorps pathologiques et à bloquer l'activation du complément.

Le domaine F(ab')₂ des auto-anticorps se liant au ganglioside ne peut pas causer la pathogénèse de manière indépendante dans le SGB car il manque le domaine Fc qui se lie et active les effecteurs immunitaires. Cela suggère que l'imlifidase pourrait supprimer l'activation du complément sur l'axolemmes des fibres motrices au niveau des nœuds de Ranvier où se déposent les auto-anticorps pathologiques anti-ganglioside et ainsi prévenir les lésions nerveuses. Il a été confirmé que l'imlifidase clivait les domaines Fc de manière similaire

avant et après la fixation des anticorps anti-ganglioside sur le ganglioside. Cela laisse suggérer que l'implifidase pourrait cliver les anticorps IgG anti-ganglioside circulants avant leur liaison à l'antigène et éliminer les domaines Fc des complexes immuns se liant aux antigènes nerveux (105).

Des modèles animaux ont également montré de très bons résultats pour des pathologies comme le PTI, où des souris ont été traitées et guéries par une seule injection d'implifidase, ainsi que pour d'autres pathologies. Les études réalisées ont montré que l'implifidase réduisait la pathogénèse causée par la cytotoxicité dépendante du complément et la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps.

D'autres maladies auto-immunes avec une inflammation induite par des auto-anticorps pathologiques pourraient être des candidats possibles pour le traitement par implifidase, d'autant plus qu'il est aujourd'hui autorisé dans le traitement de désensibilisation des patients adultes transplantés rénaux hautement sensibilisés.

Cependant, des anticorps anti-IdeS peuvent être présents chez l'homme et peuvent augmenter en nombre après l'utilisation thérapeutique de l'implifidase car c'est une protéine hétérologue sécrétée par *S. pyogenes*. L'utilisation répétée de l'implifidase pourrait augmenter le nombre d'anticorps IgG anti-IdeS, qui pourraient neutraliser et supprimer l'effet de l'implifidase et produire des anticorps anti-IdeS, susceptibles de provoquer des réactions indésirables graves telles qu'une hypersensibilité. Par conséquent, il est conseillé de n'utiliser l'implifidase qu'une seule fois plutôt que de façon répétée. De ce point de vue, le SGB est l'un des candidats les plus prometteurs pour le traitement par implifidase car c'est une maladie aiguë et monophasique (105).

En ce sens, des études ont été réalisées dans un modèle de lapin AMAN et les résultats ont démontré que l'implifidase pouvait servir de candidat thérapeutique prometteur pour le SGB.

En effet, l'implifidase réduisait significativement la perturbation des groupes de canaux sodiques et le dépôt de complément C3 au niveau du nœud de Ranvier dans les racines spinales antérieures des lapins AMAN. Ces données ont confirmé que l'implifidase réduisait l'atteinte des nerfs périphériques médiée par les IgG anti-gangliosides.

Des études sur les effets au plus long terme ont montré que plusieurs doses permettaient d'obtenir une amélioration clinique continue des lapins AMAN. Cependant, au-delà d'un

certain nombre de doses d'implifidase, une perte d'activité pouvait survenir. Il a ainsi été suggéré que plus de trois doses d'implifidase ne devraient pas être considérées dans le cadre d'un essai clinique (106).

Une étude clinique de phase 1 a déjà été réalisée. Il s'agissait d'une première administration chez l'Homme, étude monocentrique visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de l'implifidase intraveineux après l'administration de doses ascendantes uniques chez des participants masculins sains réalisée en Suède. 29 participants ont été inclus dans quatre groupes de doses et randomisés soit dans un groupe implifidase soit placebo. La dose de départ était de 0,01 mg/kg et la dose la plus élevée 0,24 mg/kg.

Les résultats ont montré que l'implifidase convertit les IgG plasmatiques en sclgG quelques minutes après son administration.

Malgré l'absence d'auto-anticorps pathogènes chez les sujets sains, les IgG plasmatiques totales et les IgG spécifiques de l'antigène ont pu être mesurées en tant que biomarqueurs, et l'implifidase a montré une efficacité importante dans les doses testées. Un effet complet ou presque complet sur les IgG, c'est-à-dire la conversion en fragments F(ab')₂ et Fc, a été observé chez tous les sujets ayant reçu des doses d'implifidase de 0,12 et 0,24 mg/kg, et l'enzyme présentait un profil de sécurité favorable. Six heures après l'administration, seules de faibles concentrations d'IgG ont pu être détectées dans le sang et les IgG sont restées faibles pendant plus d'une semaine, jusqu'à ce que des IgG nouvellement synthétisées apparaissent dans le plasma après une à deux semaines. (102).

Une dose unique d'implifidase inactivait rapidement et efficacement les IgG chez l'homme et l'effet persistait pendant plusieurs semaines. L'implifidase, seule et/ou en association avec des médicaments atténuant les cellules B (par exemple, bortezomib ou rituximab), constitue une approche thérapeutique très intéressante pour de nombreuses affections liées aux IgG.

La rapidité et l'efficacité de la neutralisation des IgG, ainsi que la durée de l'effet, rendent le traitement par implifidase supérieur aux autres options d'élimination des IgG, comme l'échange plasmatique et l'immuno-adsorption (102).

En sus, les données de sécurité étaient très favorables à la poursuite des essais chez l'Homme.

Une étude de phase 2 a ainsi débuté fin 2019 pour continuer d'explorer la piste de l'IdeS dans le SGB et pour confirmer les résultats favorables des essais pré-cliniques et de la phase 1.

Il s'agit d'une étude ouverte, multicentrique évaluant la sécurité, la tolérance, l'efficacité, les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'implifidase chez les patients atteints du SGB, en comparaison avec des patients témoins appariés provenant de la base de données de l'IGOS.

Il est prévu que cette étude recrute environ 30 patients. Tous les patients recevront l'implifidase au jour 1, avant le traitement standard par IgIV pour les jours 3 à 7. Les critères d'évaluation primaires sont la sécurité mesurée par l'apparition d'évènements indésirables, et l'efficacité par la modification du résultat de l'invalidité après 4 semaines, évaluée par l'échelle d'invalidité du SGB en 6 points (107, annexe 1).

Le recrutement est terminé depuis mars 2023 mais l'étude est toujours en cours et les résultats sont attendus pour poursuivre le plan de développement de l'implifidase dans le SGB, notamment par une étude clinique de phase 3 permettant de potentiellement confirmer son efficacité dans le traitement de cette maladie.

d. Efgartigimod

L'efgartigimod est un antagoniste du récepteur Fc néonatal développé pour le traitement des maladies auto-immunes, y compris la myasthénie grave. En décembre 2021, l'efgartigimod intraveineux a reçu sa première approbation aux États-Unis pour le traitement de la myasthénie généralisée chez les adultes positifs aux anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. L'efgartigimod intraveineux a également été évalué pour la myasthénie généralisée dans d'autres pays (108). De par son mécanisme d'action permettant la réduction du taux global d'IgG, l'efgartigimod est actuellement étudié dans le traitement du SGB.

Une étude de phase 2, randomisée, en double aveugle, contrôlée, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'efgartigimod chez les patients atteints du SGB est sur le point de débiter, et prévoit de recruter environ 30 patients. Les patients seront randomisés dans deux bras : l'un où ils seront traités avec 20 mg/kg d'efgartigimod aux jours 1 et 5, avec un placebo administré aux jours 2 à 4, et l'autre bras où ils seront traités par 0,4 g/kg d'IgIV durant 5 jours (109).

Les résultats de cette étude pourraient permettre de poursuivre la recherche vers une étude de phase 3, mais ils ne seront pas connus avant plusieurs années.

Conclusion

Le SGB est une maladie neurologique complexe, caractérisée par une atteinte inflammatoire des nerfs périphériques, entraînant une faiblesse musculaire progressive et potentiellement paralysante. Depuis sa découverte en 1916, la compréhension du SGB a considérablement évolué, permettant ainsi de développer des thérapeutiques actuelles visant à améliorer les résultats cliniques et la qualité de vie des patients. En effet, l'administration précoce IgIV et l'échange plasmatique ont montré leur efficacité pour réduire la progression de la maladie et améliorer les résultats chez de nombreux patients, et constituent aujourd'hui le traitement de référence.

En outre, les soins de soutien, tels que la ventilation mécanique pour les cas sévères de paralysie respiratoire, la physiothérapie, jouent un rôle crucial dans la récupération fonctionnelle des patients.

Malgré ces approches, environ 5 % des personnes atteintes décèdent et de nombreuses séquelles persistent chez 20% des patients, les empêchant de vivre en toute autonomie.

C'est dans le but de combler cette lacune thérapeutique que de nombreuses pistes ont et continuent d'être explorées.

Parmi ces pistes, de nombreux médicaments comme l'acide valproïque, les antibiotiques, les statines, l'érythropoïétine, le Fasudil, des anticorps monoclonaux etc se sont avérés prometteurs dans l'EAN mais sont encore loin d'être utilisés cliniquement chez des patients atteints de SGB.

Les premiers essais avec l'éculizumab et ANX005 semblent encourageants, le complément C1q et C5 pouvant être des cibles très prometteuses. Ces essais doivent être confirmés par des essais contrôlés randomisés de plus grande envergure.

Les traitements par imlifidase ou efgartigimod semblent également prometteurs et engagent de nouvelles cibles thérapeutiques. La fin et les résultats des études de phase 2 sont attendus et pourront déterminer s'il est pertinent de poursuivre les recherches.

De plus, les modèles pronostiques actuels sont une condition nécessaire pour personnaliser le traitement des patients. L'IGOS, la plus grande étude prospective au monde sur le SGB,

offrira également la possibilité de valider ces modèles dans une population internationale de patients et de découvrir de nouveaux prédicteurs cliniques et biologiques de l'évolution de la maladie. Cette collaboration internationale est essentielle pour la collecte des données et la mise en place d'essais cliniques de grande envergure.

En conclusion, il reste encore du chemin à parcourir dans la compréhension des mécanismes induisant cette pathologie rare et dans la découverte et le développement de nouvelles solutions thérapeutiques qui permettraient à l'avenir de réduire la gravité durant la phase aiguë et les séquelles au long terme qu'ont le SGB sur les patients, mais les différentes pistes en cours d'exploration semblent prometteuses.

Bibliographie

1. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2021 Mar;397(10280):1214–28.
2. Créange A. Guillain-Barré syndrome: 100 years on. *Revue Neurologique*. 2016 Dec;172(12):770–4.
3. Goodfellow JA, Willison HJ. Guillain–Barré syndrome: a century of progress. *Nat Rev Neurol*. 2016 Dec;12(12):723–31.
4. Douglas MR, Winer JB. Guillain–Barré syndrome and its treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2006 Oct;6(10):1569–74.
5. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):717–27.
6. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, Bernert G, Hackenberg A, Hufnagel M, et al. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Mar;25:5–16.
7. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):123–33.
8. McKhann GM, Cornblath DR, Ho T, Griffin JW, Li CY, Bai AY, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *The Lancet*. 1991 Sep;338(8767):593–7.
9. McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, et al. Acute motor axonal neuropathy: A frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol*. 1993 Apr;33(4):333–42.
10. Paradiso G, Tripoli J, Galicchio S, Fejerman N. Epidemiological, clinical, and electrodiagnostic findings in childhood Guillain-Barre syndrome: A reappraisal. *Ann Neurol*. 1999 Nov;46(5):701–7.
11. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2018 Oct 1;141(10):2866–77.
12. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):717–27.
13. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré Syndrome and Variants. *Neurol Clin*. 2013 May;31(2):491–510.
14. Finsterer J. Triggers of Guillain-Barré Syndrome: *Campylobacter jejuni* Predominates. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 17;23(22):14222.

15. FILNEMUS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Syndrome de Guillain-Barré [Internet]. 2021. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/texte_pnds_sgb.pdf
16. Teener JW. Miller Fisher's syndrome. *Semin Neurol*. 2012 Nov;32(5):512–6.
17. Koga M, Yuki N, Hirata K. Antecedent symptoms in Guillain–Barré syndrome: an important indicator for clinical and serological subgroups. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2001;103(5):278–87.
18. Hadden RDM, Karch H, Hartung HP, Zielasek J, Weissbrich B, Schubert J, et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain–Barré syndrome. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):758–65.
19. Nyati KK, Nyati R. Role of *Campylobacter jejuni* Infection in the Pathogenesis of Guillain-Barré Syndrome: An Update. *BioMed Research International*. 2013 Aug 13;2013:e852195.
20. Li T, Wolfert MA, Wei N, Huizinga R, Jacobs BC, Boons GJ. Chemoenzymatic Synthesis of *Campylobacter jejuni* Lipo-oligosaccharide Core Domains to Examine Guillain–Barré Syndrome Serum Antibody Specificities. *J Am Chem Soc*. 2020 Nov 18;142(46):19611–21.
21. Heikema AP, Strepis N, Horst-Kreft D, Huynh S, Zomer A, Kelly DJ, et al. Biomolecule sulphation and novel methylations related to Guillain-Barré syndrome-associated *Campylobacter jejuni* serotype HS:19. *Microb Genom*. 2021 Nov;7(11):000660.
22. Malik A, Brudvig JM, Gadsden BJ, Ethridge AD, Mansfield LS. *Campylobacter jejuni* induces autoimmune peripheral neuropathy via Sialoadhesin and Interleukin-4 axes. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2064706.
23. Tsang RSW. The relationship of *Campylobacter jejuni* infection and the development of Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Infect Dis*. 2002 Jun;15(3):221–8.
24. Suzuki M, Watanabe G, Watari T. Guillain-Barre Syndrome Caused by *Mycoplasma pneumoniae* Infection in an Elderly Patient Initially Misdiagnosed As Frailty. *Cureus* [Internet]. 2022 Feb 19 [cited 2022 Dec 18];14(2). Available from: <https://www.cureus.com/articles/84147-guillain-barre-syndrome-caused-by-mycoplasma-pneumoniae-infection-in-an-elderly-patient-initially-misdiagnosed-as-frailty>
25. Gaspari E, Koehorst JJ, Frey J, Martins Dos Santos VAP, Suarez-Diez M. Galactocerebroside biosynthesis pathways of *Mycoplasma* species: an antigen triggering Guillain-Barré-Stohl syndrome. *Microb Biotechnol*. 2021 May;14(3):1201–11.
26. Fulkerson HL, Nogalski MT, Collins-McMillen D, Yurochko AD. Overview of Human Cytomegalovirus Pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2021;2244:1–18.
27. Cao-Lormeau V, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak caused by ZIKA virus infection in French Polynesia. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1531–9.

28. Chen T, Briemberg HR. Guillain-Barre Syndrome with COVID-19. *Can J Neurol Sci.* :1–2.
29. Keddie S, Pakpoor J, Mousele C, Pipis M, Machado PM, Foster M, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 2021 Mar 3;144(2):682–93.
30. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Gazzina S, Foresti C, Frigeni B, Servalli MC, et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Jul;92(7):751–6.
31. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet.* 2021 Mar;397(10280):1214–28.
32. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, Gargiullo P, Bleser W, Burwen DR, et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet.* 2013 Apr 27;381(9876):1461–8.
33. McKean N, Chircop C. Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep.* 2021 Jul 30;14(7):e244125.
34. Chen Y, Zhang J, Chu X, Xu Y, Ma F. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Epidemiol.* 2020 Apr;35(4):363–70.
35. Kulkarni R, Pujari S, Gupta D. Neurological Manifestations of Dengue Fever. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021;24(5):693–702.
36. Ostman C, Chacko B. Guillain-Barré syndrome post renal transplant: A systematic review. *Transpl Infect Dis.* 2019 Feb;21(1):e13021.
37. Leonhard SE, van der Eijk AA, Andersen H, Antonini G, Arends S, Attarian S, et al. An International Perspective on Preceding Infections in Guillain-Barré Syndrome: The IGOS-1000 Cohort. *Neurology.* 2022 Sep 20;99(12):e1299–313.
38. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1990;27 Suppl:S21-24.
39. 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.* 2014 Aug;10(8):469–82.
40. Object object. Guillain-Barré syndrome during childhood: particular clinical and electrophysiological features. [cited 2023 Feb 14]; Available from: https://core.ac.uk/reader/52415056?utm_source=linkout
41. van Doorn PA, Kuitwaard K, Walgaard C, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC. IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Immunol.* 2010 May;30 Suppl 1(Suppl 1):S74-78.

42. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019 Nov;15(11):671–83.
43. van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, Jacobs BC. Mortality in Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 2013 Apr 30;80(18):1650–4.
44. The mechanisms of action of plasma exchange - Reeves - 2014 - *British Journal of Haematology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12629>
45. Fernández-Zarzoso M, Gómez-Seguí I, de la Rubia J. Therapeutic plasma exchange: Review of current indications. *Transfus Apher Sci*. 2019 Jun;58(3):247–53.
46. ResearchGate [Internet]. [cited 2023 Feb 13]. FIGURE 2 | Therapeutic plasma exchange (TPE) and hemofiltration. (A)... Available from: https://www.researchgate.net/figure/Therapeutic-plasma-exchange-TPE-and-hemofiltration-A-The-general-procedure-of-TPE_fig1_355645903
47. Pham HP, Schwartz J. Therapeutic Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *La Presse Médicale*. 2019 Nov 1;48(11, Part 2):338–46.
48. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:7–12.
49. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Neuromuscular Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Feb 27 [cited 2022 Oct 30];2017(3). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001798.pub3>
50. Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: one-year follow-up. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol*. 1992 Jul;32(1):94–7.
51. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol*. 1997 Mar;41(3):298–306.
52. The National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Program: The Utility of Therapeutic Plasmapheresis for Neurological Disorders [Internet]. [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://consensus.nih.gov/1986/1986plasmapheresis056html.htm>
53. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2011 update. *Journal of Clinical Apheresis*. 2012;27(3):138–45.
54. Verboon C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Apr;88(4):346–52.
55. Looney RJ, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIg). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19(1):3–25.

56. Baerenwaldt A, Biburger M, Nimmerjahn F. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulins. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010 May;6(3):425–34.
57. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 19;2014(9):CD002063.
58. Liu S, Dong C, Ubogu EE. Immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018 Jun 28;1–12.
59. Doets AY, Jacobs BC, van Doorn PA. Advances in management of Guillain–Barré syndrome. *Current Opinion in Neurology*. 2018 Oct;31(5):541–50.
60. Soliven B. Animal Models of Autoimmune Neuropathy. *ILAR J*. 2014;54(3):282–90.
61. Gold R, Hartung HP, Toyka KV. Animal models for autoimmune demyelinating disorders of the nervous system. *Mol Med Today*. 2000 Feb;6(2):88–91.
62. Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Neuromuscular Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 Oct 24 [cited 2022 Oct 30];2016(10). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001446.pub5>
63. Wollinsky KH, Hülser PJ, Brinkmeier H, Aulkemeyer P, Bössenecker W, Huber-Hartmann KH, et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barré syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology*. 2001 Sep 11;57(5):774–80.
64. Odaka M. [CSF filtration and interferon-beta for Guillain-Barré syndrome]. *Nihon Rinsho*. 2008 Jun;66(6):1200–4.
65. Créange A, Lerat H, Meyrignac C, Degos JD, Gherardi RK, Cesaro P. Treatment of Guillain-Barré syndrome with interferon-beta. *Lancet*. 1998 Aug 1;352(9125):368–9.
66. Schaller B, Radziwill AJ, Steck AJ. Successful treatment of Guillain-Barré syndrome with combined administration of interferon-beta-1a and intravenous immunoglobulin. *Eur Neurol*. 2001;46(3):167–8.
67. Pritchard J, Gray IA, Idrissova ZR, Lecky BRF, Sutton IJ, Swan AV, et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon-beta 1a in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2003 Nov 11;61(9):1282–4.
68. Doets AY, Hughes RA, Brassington R, Hadden RD, Pritchard J. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 25;1(1):CD008630.
69. van Laarhoven HW, Rooyer FA, van Engelen BG, van Dalen R, Berden JH. Guillain-Barré syndrome as presenting feature in a patient with lupus nephritis, with complete resolution after cyclophosphamide treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Apr;16(4):840–2.
70. Santiago-Casas Y, Peredo RA, Vilá LM. Efficacy of low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus presenting with Guillain-Barre

syndrome-like acute axonal neuropathies: report of two cases. *Lupus*. 2013 Mar;22(3):324–7.

71. Xiao J, Simard AR, Shi FD, Hao J. New Strategies in the Management of Guillain–Barré Syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2014 Dec;47(3):274–88.
72. Garssen MPJ, van Koningsveld R, van Doorn PA, Merkies ISJ, Scheltens-de Boer M, van Leusden JA, et al. Treatment of Guillain-Barré syndrome with mycophenolate mofetil: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Sep;78(9):1012–3.
73. Ostronoff F, Perales MA, Stubblefield MD, Hsu KC. Rituximab-responsive Guillain-Barré syndrome following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jul;42(1):71–2.
74. Zhang Z, Zhang ZY, Fauser U, Schluesener HJ. Valproic acid attenuates inflammation in experimental autoimmune neuritis. *Cell Mol Life Sci*. 2008 Dec;65(24):4055–65.
75. Yi C, Zhang Z, Wang W, Zug C, Schluesener HJ, Zhang Z. Doxycycline attenuates peripheral inflammation in rat experimental autoimmune neuritis. *Neurochem Res*. 2011 Nov;36(11):1984–90.
76. van der Most PJ, Dolga AM, Nijholt IM, Luiten PGM, Eisel ULM. Statins: mechanisms of neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2009 May;88(1):64–75.
77. Sarkey JP, Richards MP, Stubbs EB. Lovastatin attenuates nerve injury in an animal model of Guillain-Barré syndrome. *J Neurochem*. 2007 Mar;100(5):1265–77.
78. Li XL, Dou YC, Liu Y, Shi CW, Cao LL, Zhang XQ, et al. Atorvastatin ameliorates experimental autoimmune neuritis by decreased Th1/Th17 cytokines and up-regulated T regulatory cells. *Cell Immunol*. 2011;271(2):455–61.
79. Li X, Gonias SL, Campana WM. Schwann cells express erythropoietin receptor and represent a major target for Epo in peripheral nerve injury. *Glia*. 2005 Sep;51(4):254–65.
80. Subirós N, Del Barco DG, Coro-Antich RM. Erythropoietin: still on the neuroprotection road. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012 May;5(3):161–73.
81. Ahn M, Moon C, Jeong C, Matsumoto Y, Koh CS, Shin T. Upregulation of erythropoietin in rat peripheral nervous system with experimental autoimmune neuritis. *Brain Res*. 2010 May 28;1333:82–90.
82. Mausberg AK, Meyer Zu Hörste G, Dehmel T, Stettner M, Lehmann HC, Sheikh KA, et al. Erythropoietin ameliorates rat experimental autoimmune neuritis by inducing transforming growth factor- β in macrophages. *PLoS One*. 2011;6(10):e26280.
83. 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 Jul 15;306(1–2):115–20.
84. Zhao Y, Liu B, Wang Y, Xiao B. Effect of fasudil on experimental autoimmune neuritis and its mechanisms of action. *Braz J Med Biol Res*. 2019 Dec 20;53(1):e8669.

85. Jander S, Stoll G. Interleukin-18 is induced in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol.* 2001 Mar 1;114(1–2):253–8.
86. Liu Q, Chen T, Chen G, Li N, Wang J, Ma P, et al. Immunosuppressant triptolide inhibits dendritic cell-mediated chemoattraction of neutrophils and T cells through inhibiting Stat3 phosphorylation and NF-kappaB activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Jul 7;345(3):1122–30.
87. Zhang X, Xia J, Ye H. [Effect of Tripterygium polyglycoside on interleukin-6 in patients with Guillain-Barre syndrome]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2000 May;20(5):332–4.
88. Tang W, Zuo J ping. Immunosuppressant discovery from *Tripterygium wilfordii* Hook f: the novel triptolide analog (5R)-5-hydroxytriptolide (LLDT-8). *Acta Pharmacol Sin.* 2012 Sep;33(9):1112–8.
89. Park JJ, Akazawa M, Ahn J, Beckman-Harned S, Lin FC, Lee K, et al. Acupuncture sensation during ultrasound guided acupuncture needling. *Acupunct Med.* 2011 Dec;29(4):257–65.
90. Kavoussi B, Ross BE. The neuroimmune basis of anti-inflammatory acupuncture. *Integr Cancer Ther.* 2007 Sep;6(3):251–7.
91. Kim SK, Bae H. Acupuncture and immune modulation. *Auton Neurosci.* 2010 Oct 28;157(1–2):38–41.
92. Li J, Xu D, Liu Y, Cao Y, He J, Liao M. Acupuncture Treatment of Guillain-Barré Syndrome After Using Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report. *Front Neurol.* 2022;13:908282.
93. Thomas TC, Rollins SA, Rother RP, Giannoni MA, Hartman SL, Elliott EA, et al. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol Immunol.* 1996 Dec;33(17–18):1389–401.
94. 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.* 2008 May;131(Pt 5):1197–208.
95. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006 Sep 21;355(12):1233–43.
96. Misawa S, Kuwabara S, Sato Y, Yamaguchi N, Nagashima K, Katayama K, et al. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2018 Jun;17(6):519–29.
97. Alexion Pharmaceuticals. A Phase 3, Prospective, Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eculizumab in Patients With Guillain-Barré Syndrome (GBS) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Aug [cited 2023 Feb 17]. Report No.: NCT04752566. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04752566>

98. Rajabally YA. Immunoglobulin and Monoclonal Antibody Therapies in Guillain-Barré Syndrome. *Neurotherapeutics*. 2022 Apr;19(3):885–96.
99. Annexon, Inc. A Phase 1b Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Drug-Drug Interactions of ANX005 and Intravenous Immunoglobulin (IVIg) in Subjects With Guillain Barré Syndrome [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 Aug [cited 2023 Sep 1]. Report No.: NCT04035135. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035135>
100. Annexon, Inc. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ANX005 in Subjects With Guillain-Barré Syndrome [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 Mar [cited 2023 Sep 1]. Report No.: NCT04701164. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04701164>
101. González-Abad MJ, Alonso Sanz M. [Invasive *Streptococcus pyogenes* infections (2011-2018): EMM-type and clinical presentation]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020 Jun;92(6):351–8.
102. Winstedt L, Järnum S, Nordahl EA, Olsson A, Runström A, Bockermann R, et al. Complete Removal of Extracellular IgG Antibodies in a Randomized Dose-Escalation Phase I Study with the Bacterial Enzyme IdeS--A Novel Therapeutic Opportunity. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132011.
103. EMA. Idefirix (imlifidase) - EPAR public assessment report [Internet]. 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/idefirix-epar-medicine-overview_en.pdf
104. von Pawel-Rammingen U. Streptococcal IdeS and its impact on immune response and inflammation. *J Innate Immun*. 2012;4(2):132–40.
105. Takahashi R, Yuki N. Streptococcal IdeS: therapeutic potential for Guillain-Barré syndrome. *Sci Rep*. 2015 Jul 21;5:10809.
106. Wang Y, Shi Q, Lv H, Hu M, Wang W, Wang Q, et al. IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* (IdeS) prevents disease progression and facilitates improvement in a rabbit model of Guillain-Barré syndrome. *Exp Neurol*. 2017 May;291:134–40.
107. Hansa Biopharma AB. An Open-label, Single Arm, Multi-centre, Phase II Study Investigating Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Imlifidase in Patients With Guillain-Barré Syndrome, in Comparison With Matched Control Patients [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 Mar [cited 2023 Feb 24]. Report No.: NCT03943589. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03943589>
108. Heo YA. Efgartigimod: First Approval. *Drugs*. 2022 Feb;82(3):341–8.
109. Karam C. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Controlled, Single-Site Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Efgartigimod in Patients With Guillain-Barré Syndrome [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 Jul [cited 2023 Sep 1]. Report No.: NCT05701189. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05701189>

110. S I van Nes I, E K Vanhoutte, P A van Doorn, M Hermans, M Bakkers, K Kuitwaard, C G Faber, I S J Merkies. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. 2011.
111. Graham RC, Hughes RAC. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug;77(8):973–6.
112. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011 Dec;20(10):1727–36.

Annexe 1 : Echelle d'incapacité du SGB

L'échelle d'invalidité du SGB contient six niveaux :

- 0 : sain
- 1 : symptômes mineurs et capable de courir
- 2 : capable de marcher 10 m sans aide mais incapable de courir
- 3 : capable de marcher 10 m dans un espace ouvert avec de l'aide
- 4 : grabataire ou en fauteuil roulant
- 5 : nécessitant une ventilation assistée pendant au moins une partie de la journée
- 6 : décédé

Annexe 2 : Echelle R-ODS (Rasch-built Overall Disability)

L'échelle R-ODS permet l'évaluation de l'incapacité fonctionnelle dans les neuropathies dysimmunes (110).

	Impossible	Avec difficulté	Sans difficulté
Lire un journal ou un livre	0	1	2
Manger	0	1	2
Se laver les dents	0	1	2
Se laver la partie supérieure du corps	0	1	2
S'asseoir sur un toilette	0	1	2
Faire un sandwich	0	1	2
S'habiller pour la partie supérieure du corps	0	1	2
Se laver la partie inférieure du corps	0	1	2
Déplacer une chaise	0	1	2
Tourner une clef dans une serrure	0	1	2
Aller chez son médecin	0	1	2
Prendre une douche	0	1	2
Faire la vaisselle	0	1	2
Faire les magasins	0	1	2
Attraper un objet (ex : une balle)	0	1	2
Se pencher et ramasser un objet	0	1	2
Monter une volée de marches	0	1	2
Prendre les transports en commun	0	1	2
Marcher et éviter les obstacles	0	1	2
Marcher à l'extérieur moins d'un kilomètre	0	1	2
Transporter des objets lourds	0	1	2
Danser	0	1	2
Se tenir debout longtemps	0	1	2
Courir	0	1	2
Total			/48

Annexe 3 : Echelle MRC (Medical Research Council)

Classification internationale, selon Kleyweg *et al.*, en 1991 (15), qui permet la quantification de la force musculaire sur une échelle de 0 à 5 pour chacun des muscles suivants : deltoïde, biceps brachial, triceps, fléchisseurs des poignets, fléchisseurs et extenseurs des doigts, psoas, abducteur et adducteurs de hanche, quadriceps, extenseurs et fléchisseurs de pied, extenseurs et fléchisseurs du cou.

0 – Aucune contraction visible

1 – Contraction visible sans mouvement du membre (inexistant pour la flexion de la hanche)

2 – Mouvement du membre mais pas contre la pesanteur

3 – Mouvement contre la pesanteur sur (presque) toute la plage de mouvement

4 – Mouvement contre la pesanteur et contre la résistance

5 – Force normale

Annexe 4 : Echelle ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale)

Décrite par Graham en 2006 (111), l'ONLS est une échelle clinique rapide à réaliser permettant de suivre l'évolution de la neuropathie par son retentissement clinique aux membres supérieurs et inférieurs.

Instructions : L'examineur doit observer et poser interroger le patient pour répondre aux questions suivantes. Toute pathologie autre que la neuropathie périphérique susceptible d'entraîner une limitation fonctionnelle doit être signalée en bas de page			
ECHELLE POUR LES MEMBRES SUPERIEURS			
Le patient a-t-il des symptômes dans les mains ou les bras (fourmillements, hypoesthésies, faiblesse) ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	(Si non, allez directement à la section membres inférieur)
Le patient est-il atteint pour :	Non atteint	Atteint mais non impossible	Impossible
Se laver et se brosser les cheveux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tourner une clef dans la serrure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utiliser un couteau et une fourchette ensemble (/cuillère)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mettre et défaire les boutons et fermetures à glissières	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S'habiller la partie supérieure du corps (sauf bouton et fermetures à glissières)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si toutes ces fonctions sont impossibles, le patient peut-il faire quelques mouvements utiles avec les membres supérieurs	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	non applicable <input type="checkbox"/>
<u>Niveau d'atteinte des membres supérieurs</u>			
0 =	Normal		
1 =	Symptômes ou signes minimes pour un ou deux bras mais n'affectant aucune des fonctions ci-dessus		
2 =	Symptômes ou signes modérés pour un ou deux bras mais n'interdisant pas les fonctions ci-dessus		
3 =	Symptômes ou signes sévères pour un ou deux bras interdisant au moins une, mais pas toutes les fonctions ci-dessus		
4 =	Symptômes ou signes sévères pour les deux bras interdisant toutes les fonctions ci-dessus mais avec quelques mouvements utiles possibles		
5 =	Symptômes ou signes sévères pour les deux bras interdisant tout mouvements utiles		
Total membres supérieurs			/ 5
ECHELLE POUR LES MEMBRES INFERIEURS			
Le patient a-t-il des difficultés pour courir ou monter les escaliers ?	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non applicable <input type="checkbox"/>
Le patient a-t-il des difficultés pour marcher ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sa marche semble-t-elle anormal ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comment se déplace-t-il habituellement sur 10 m?			
Sans aide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avec une canne, une béquille ou l'aide d'un bras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avec 2 cannes, 2 béquilles ou 1 canne ou 1 béquille et l'aide d'un bras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En fauteuil roulant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S'il utilise un fauteuil roulant, peut-il tenir debout et marcher un mètre avec l'aide d'une personne ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S'il ne peut marcher, peut-il faire des mouvements utiles des jambes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le patient utilise-t-il des orthèses de chevilles ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> si oui	D / G
<u>Niveau d'atteinte des membres supérieurs</u>			
0 =	Marche, montée des escaliers, course non affectée		
1 =	Marche, montée des escaliers, course affectée mais ne semble pas anormale		
2 =	Marche de façon indépendante mais semble anormale		
3 =	Nécessite un support pour marcher 10 m (canne, béquille ou un bras)		
4 =	Nécessite un support bilatéral pour marcher 10 m (cannes, béquilles ou deux bras)		
5 =	Nécessite un fauteuil roulant pour parcourir 10 m, mais capable de marcher un mètre avec une aide		
6 =	Confiné au fauteuil, incapable de tenir debout et de marcher un mètre avec aide, mais mouvements utiles des jambes possibles.		
7 =	Confiné au lit ou au fauteuil la plupart de la journée, sans mouvements utiles des membres inférieurs		
Total membres inférieurs			/ 7
Total global			/ 12

Annexe 5 : Echelle EQ-5D-5L

L'échelle EQ-5D-5L est un instrument générique pour décrire et évaluer la santé. Il est basé sur un système descriptif qui définit la santé en termes de 5 dimensions : mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur/inconfort et anxiété/dépression. Chaque dimension a 5 catégories de réponses correspondant à aucun problème, problèmes légers, modérés, sévères ou incapacité (112).



Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITÉ

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
- Je suis incapable de me déplacer à pied

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout seul
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout seul
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout seul
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout seul
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

ACTIVITÉS COURANTES (*exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

DOULEURS / GÊNE

- Je n'ai ni douleur ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

- Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e)
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : DULOT
Prénom : Fanny

Titre de la thèse : Le syndrome de Guillain-Barré : thérapeutiques actuelles et perspectives d'essais cliniques

Mots-clés : Syndrome de Guillain-Barré, Maladie rare, Neurologie, Neuropathie, Maladie auto-immune, Essais cliniques, Immunoglobulines, Echange plasmatisque, Immunothérapie, Eculizumab, Imlifidase, ANX005, Efgartigimod

Résumé :

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est la neuropathie paralytique aiguë la plus courante et la plus grave, dont les caractéristiques ont été décrites pour la première fois en 1859. Environ 100 000 personnes en sont atteintes chaque année dans le monde, ce qui classe cette pathologie dans la catégorie des maladies rares.

Chez la plupart des patients, l'apparition aiguë des symptômes neurologiques est précédée d'une maladie infectieuse, suivie d'une faiblesse progressive des membres, qui peut durer jusqu'à 4 semaines avant d'atteindre un plateau. Plusieurs infections sont associées au SGB, mais *Campylobacter jejuni* est la plus fréquente et la plus largement rapportée.

Depuis sa première description, la compréhension du SGB a considérablement évolué, mais les mécanismes sous-jacents à son développement ne sont pas encore totalement connus.

Les patients atteints du SGB nécessitent une surveillance étroite de la progression de la maladie, en particulier de la faiblesse bulbaire, de l'insuffisance respiratoire et du dysfonctionnement autonome. À ce jour, l'immunoglobuline intraveineuse et l'échange

plasmatique sont les seuls médicaments immunothérapeutiques reconnus qui peuvent accélérer la guérison du SGB.

Malgré cela, le SGB reste une maladie grave et l'évolution des patients atteints de SGB ne s'est pas améliorée au cours des deux dernières décennies. Même en cas de traitement par des immunothérapies standard, environ 5 % des personnes atteintes décèdent et jusqu'à 20 % d'entre elles ne peuvent pas marcher de manière autonome six mois après le début de la maladie.

C'est ainsi pour essayer de combler les lacunes thérapeutiques que de nombreuses classes médicamenteuses ont été explorées pour le traitement du SGB ces dernières décennies et que des essais cliniques prometteurs sont toujours en cours.

Membres du jury :

Président : Patrick Duriez, Professeur des Universités, Lille

Directeur, conseiller de thèse : Coralie Hutchison, Directrice des opérations cliniques, VCLS

Assesseur(s) : Caroline Lemarchand, Cheffe du développement pharmaceutique, Orphelia Pharma