

Les formes axonales du syndrome de Guillain-Barré en Asie

MOTS CLÉS : GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME, AMAN, AIDP, AXONAL, MOTEUR.

Axonal variants of Guillain-Barré syndrome in Asia

KEY-WORDS : GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME, AMAN, AIDP, AXONAL, MOTOR.

Jean-Michel VALLAT***, Stéphane MATHIS***, Laurent MAGY **.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La polyradiculoneuropathie aiguë de Guillain-Barré, bien que longtemps assimilée aux seules formes démyélinisantes (“acute inflammatory demyelinating polyneuropathy”, ou AIDP), apparaît être en fait une entité électro-clinique quelque peu hétérogène, incluant notamment une variante appelée AMAN (“acute motor axonal neuropathy”). AMAN, souvent sous-estimé par le passé dans les pays occidentaux (puisque plus fréquent sur le continent asiatique), est donc une forme motrice cliniquement pure caractérisée par un début souvent plus rapide, classiquement sans anomalie des paires crâniennes; la récupération motrice est parfois incomplète et souvent plus longue (avec un risque accru de séquelles motrices). A ce jour, bien qu’AIDP et AMAN soient des entités proches, AMAN se distingue par certains caractères ce qui conduit à s’interroger sur la nécessité d’adapter et de mettre au point des traitements spécifiques.

SUMMARY

Guillain-Barré syndrome used to be considered an essentially demyelinating condition (“acute inflammatory demyelinating polyneuropathie”, or AIDP), but now appears to be a somewhat heterogeneous electro-clinical entity, including certain variants such as AMAN (“acute motor axonal neuropathy”). AMAN has often been underestimated in Western countries as it is more prevalent in Asia. It is a clinically pure motor form with faster onset in many cases, typically without anomalies of cranial nerves, and with a sometimes difficult and often longer motor recovery (with an increased risk of motor sequelae). Today, although AIDP and AMAN are similar entities, AMAN differs in some respects to the extent that it may require different treatment.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

** Centre de référence national: «neuropathies périphériques rares», département de neurologie, CHU, Limoges.

*** Service de neurologie, CHU, Poitiers

Tirés à part : Professeur Jean-Michel VALLAT, Centre de Référence Neuropathies Périphériques Rares, Service et Laboratoire de Neurologie CHU Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex.

E-mail : jean-michel.vallat@unilim.fr

Article reçu le 19 avril 2016, accepté le 6 juin 2016

INTRODUCTION

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une polyneuropathie auto-immune décrite pour la première fois en France en 1916 par Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré et André Strohl [1], même si d'autres cas furent préalablement observés par d'autres auteurs, comme Octave Landry, des années auparavant [2]. Jusqu'à il y a une vingtaine d'années, le SGB était systématiquement considéré comme une neuropathie démyélinisante aiguë, d'ailleurs souvent dénommée dans les pays anglo-saxons « acute inflammatory demyelinating polyneuropathy » (AIDP), autrement dit une « polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë ».

Néanmoins, dans les années 1990, suite à la description de Feasby *et al.* de variantes électro-cliniques (formes aiguës axonales pures, sensitives et motrices) [3], ce concept s'est modifié significativement : des cas de formes axonales pures (« acute motor axonal neuropathy », ou AMAN) ont alors été identifiées par des études cliniques, neurophysiologiques et neuropathologiques réalisées au Japon [4] et dans le nord de la Chine [5] ; enfin, d'autres cas furent observées par la suite dans beaucoup d'autres régions du monde, avec une fréquence variable. Il apparaît désormais vraisemblable que ces deux types de neuropathies aiguës auto-immunes (démyélinisantes ou axonales) aient des mécanismes physiopathologiques différents et pourraient, de ce fait, répondre de façon non similaire aux traitements proposés.

Au cours de ces vingt dernières années, le rôle déterminant (dans le déclenchement de ces formes axonales) de la bactérie *Campylobacter jejuni* (CJ), dont la paroi lipooligosaccharidique dispose d'une structure moléculaire commune à celle des gangliosides humains constitutifs de la myéline du système nerveux périphérique (mimétisme moléculaire), a été confirmé.

HISTORIQUE

Les premiers cas de forme axonale pure de syndrome de Guillain-Barré (SGB) furent donc rapportés par Feasby *et al.* en 1986 ; ces 5 malades présentaient des signes axonaux typiques sur le plan électrophysiologique, confirmés ultérieurement à l'autopsie de certains de ces patients : il n'y avait pas de lésion démyélinisante [3]. En 1990, Yuki *et al.* rapportèrent les premiers cas d'AMAN au Japon, observant parallèlement une élévation significative d'anticorps de type IgG réagissant contre le ganglioside GM1, ces cas étant apparus au décours d'une entérite liée à une infection par *Campylobacter jejuni* (CJ) [4].

Un peu plus tard, en 1993, McKhan *et al.* rapportèrent une épidémie estivale d'un type similaire de neuropathie aiguë, survenant chez des enfants de régions rurales du nord de la Chine : cette maladie, considérée alors comme nouvelle, fut initialement qualifiée de « syndrome paralytique chinois » [5] ; l'étude pathologique permit de mettre en évidence des lésions inflammatoires associées à une atteinte purement axonale et sévère, ce qui conduisit à établir que ces malades présentaient en réalité un sous-type de SGB. Pour ces cas également, il fut signalé le rôle déclenchant d'une entérite par CJ, avec la présence d'anticorps anti-gangliosides. Les études immuno-histochimiques des autopsies permirent de confirmer qu'il existait bien une réponse immunitaire dirigée primitivement contre la membrane de l'axone des nerfs périphériques [5].

En 2001, un modèle animal d'AMAN (établi par immunisation avec des gangliosides GM1) fut développé, affirmant ainsi ce concept de neuropathie dysimmune axonale aiguë [6].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Par la suite, avec le recul, il s'est avéré que la fréquence de l'AMAN au sein de la population globale des SGB variait de façon significative entre les pays, cette entité apparaissant beaucoup plus rare en Europe et en Amérique du Nord qu'en Asie (ou qu'en Amérique Centrale ou en Amérique du Sud). Ainsi, dans les contrées européennes et nord-américaines, le diagnostic d'AMAN représente environ 3 à 17% des SGB, tandis que la « forme démyélinisante classique » (AIDP) représente 69 à 90% des cas. Les données sont très différentes en ce qui concerne l'Asie et l'Amérique du Sud, puisqu'en Chine la prévalence de l'AMAN serait de l'ordre de 65 à 78%, au Mexique 38%, en Argentine 30%, et au Japon 23 à 38% [7]. Néanmoins, l'incidence exacte de l'AMAN en Asie reste mal connue: elle a été estimée par quelques rares études à 4% au Japon, 6% en Inde, et 11% au Bangladesh [8].

TABLEAU CLINIQUE-SIGNES BIOLOGIQUES

Les modalités d'installation de l'AMAN sont à peu près comparables à celles des formes démyélinisantes de type AIDP. Néanmoins, les signes moteurs sont par définition très sévères, alors que l'atteinte des nerfs crâniens reste plus rare. Il se peut que les réflexes ostéo-tendineux soient encore présents, voire même parfois un peu exagérés. Il existe aussi une élévation très significative de l'albuminorachie [5]. L'atteinte du système nerveux autonome est habituellement plus modeste que pour l'AIDP, de même que l'évolution apparaît souvent bien plus rapide que dans les formes démyélinisantes. Il en est de même de la régression, beaucoup plus lente dans ces formes axonales, même s'il existe également des cas d'évolution très rapidement régressive ; dans ce dernier cas, la récupération rapide est probablement en rapport avec la levée de blocs de conduction moteur (atteinte focale) initiés dans certaines formes de cette neuropathie (concept « d'hypoexcitabilité axonale transitoire »), alors qu'au contraire, la récupération incomplète et lente est associée à une atteinte axonale extensive au niveau des racines et des troncs nerveux (cf « étude électrophysiologique ») [9].

L'élévation de certains anticorps anti-gangliosides (comme les anti-GM1, anti-GM1b, anti-GD1a, et anti-GalNAc-GD) est plus fréquente au cours des SGB survenant en Asie, notamment des AMAN. La mise en évidence de ces anticorps anti-gangliosides pourrait indiquer que les gangliosides présents au niveau de l'axolemm (membrane péri-axonale) seraient la cible antigénique.

Parfois, les troubles moteurs peuvent être accompagnés de signes sensitifs : on parle alors de « AMSAN » (acute motor and sensory axonal neuropathy) ; de plus, chez des patients atteints d'AMAN, il est possible que les études électrophysiologiques mettent parfois en évidence des anomalies sensitives minimales. C'est dans cette entité que peuvent être classés les cas décrits par Feasby *et al.* déjà sus-mentionnés [3]. Il a pu être déterminé que les cas d'AMSAN présentent aussi une fréquence significative d'élévation des anticorps anti-GM1, anti-GM1b et anti-GD1a, survenant également tous à la suite d'une infection intestinale par CJ. Actuellement, nous ne disposons encore que de peu de données concernant la fréquence des cas d'AMSAN en Asie [8].

En fait, la grande fréquence de l'AMAN en Asie pourrait être liée au fait que le développement de CJ est inhibé par le gel et est au contraire stimulé par des températures ambiantes de l'ordre de 40°C (ainsi qu'un degré hygrométrique élevé), ce qui explique sa plus grande fréquence en été et dans certaines régions du globe [10]. Il convient ici de mentionner que, sur 1000 à 5000 malades infectés par CJ, seulement un seul développera un SGB dans les 2 mois suivant une infection à CJ [11] : ceci est probablement lié d'une part à la souche de

Campylobacter jejuni, mais d'autre part probablement également à une certaine prédisposition génétique (comme le suggère une étude récente) [12].

Par ailleurs, il est bien admis que le SGB puisse survenir dans les jours qui suivent un épisode infectieux induit par d'autres agents comme *Cytomégalovirus*, *Epstein-Barr virus*, *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia pneumonia*, *Herpes simplex*, le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de diverses hépatites infectieuses (A-B-C-E), voire d'autres agents infectieux moins communs. Par exemple, récemment ont été décrits, en Polynésie française (sur une durée de 6 mois), 42 cas de SGB, essentiellement de type AMAN, apparus dans un contexte de taux anormalement élevé d'infection par le virus Zika; la plupart des malades ont présenté (dans le mois précédent l'apparition des signes neurologiques) des signes évocateurs de cette infection virale particulière (éruption cutanée, arthralgies, hyperémie conjonctivale et fièvre) : dans cette région du monde, la fréquence des SGB est habituellement vingt fois inférieure, et un seul malade, le seul né en France, présentait des anticorps anti-CJ élevés [13].

ÉLECTROPHYSIOLOGIE

Il est classique de souligner que les ralentissements hétérogènes des vitesses de conduction nerveuse (tout comme l'allongement des latences distales, la présence de bloc de conduction moteur, ou d'autres variables), dans un ou plusieurs nerfs, permettent d'affirmer le diagnostic d'une forme démyélinisante [14]. Par contre, les réductions d'amplitude des potentiels d'action distaux, sans réduction significative des vitesses de conduction et sans dispersion temporelle, sont en faveur d'un processus axonal de type AMAN. Enfin, la normalité des paramètres de la conduction sensitive confirme l'atteinte purement motrice [9].

Il est néanmoins admis que la constatation de blocs de conduction moteurs transitoires est possible au cours de certains cas d'AMAN. Ces blocs ne seraient néanmoins pas associés à des aspects de « dispersion temporelle » du potentiel moteur, et ne serait donc pas en faveur d'une forme démyélinisante classique : ils pourraient correspondre à une altération de la conduction nerveuse au niveau des nœuds de Ranvier, en rapport avec les effets directs des anticorps anti-gangliosides, ce qui a fait émerger le concept de « nodopathie » [9].

IMMUNOPATHOLOGIE

Nous avons mentionné un mimétisme moléculaire entre les gangliosides GM1 et GD1a d'une part, et les lipo-oligosaccharides de la paroi de CJ d'autre part. En Chine et au Bangladesh, une infection par CJ est respectivement rapportée dans 65 et 57% des cas de SGB ; cette proportion varie entre 23 et 45% dans d'autres régions du monde (Japon, Pays-bas, Amérique du Nord, et Royaume-Uni). Finalement, ces formes axonales s'expliquent par une induction par les anticorps anti-CJ qui réagissent avec les gangliosides des membranes des axones moteurs, l'infection par CJ étant beaucoup plus significative en lien avec les formes axonales qu'avec les formes démyélinisantes.

Les études anatomo-pathologiques et immunocytochimiques ont montré que, initialement, les anticorps (IgG) anti-gangliosides et anti-Cd3 se déposent au niveau des nœuds de Ranvier des axones moteurs : ils entraîneraient ainsi secondairement un détachement des boucles terminales myéliniques dans la région paranodale (avant de se fixer au niveau de l'axolemmes) ; dans un second temps apparaissent des macrophages [15]. Cette atteinte axonale permet de comprendre l'évolution, en principe favorable mais retardée (par rapport aux formes démyélinisantes), ainsi que les possibles séquelles à long terme.

De plus, à la différence des formes démyélinisantes classiques de SGB, les AMAN ne s'accompagnent ni de signes inflammatoires (pas de lymphocytes T), ni de lésions démyélinisantes [16]. Comme pour les cas humains, dans les modèles animaux, l'atteinte motrice axonale et la présence de macrophages dans la région péri-axonale a été confirmée ; de même, les études immuno-histochimiques ont mis en évidence l'absence de signes inflammatoires, l'activation du complément, mais aussi des anomalies ioniques au niveau des boucles myéliniques terminales de la région paranodale [6].

L'atteinte sélective des axones moteurs n'est pas clairement explicable actuellement, les deux types de nerfs (moteurs et sensitifs) exprimant les gangliosides GM1 et GD1a. Néanmoins, il semblerait que l'épitope critique de GD1a, reconnu par les anticorps, soit exprimé de façon différente au niveau des nerfs sensitifs et moteurs ; les dérivés de GD1a seraient plutôt des antigènes spécifiques des axones moteurs. Il a aussi été évoqué que des variations des propriétés biophysiques du nerf pourraient expliquer une plus grande sensibilité des axones moteurs aux blocs de conduction [17]. Enfin, une autre hypothèse serait que les anticorps dirigés contre les gangliosides GM1 et GD1ab altéreraient plus particulièrement la transmission neuromusculaire et entraînerait donc un blocage de la transmission synaptique au niveau des nœuds de Ranvier de la partie terminale des nerfs moteurs intramusculaires [18].

TRAITEMENT

Par le passé, si des essais randomisés (en Europe et en Amérique du Nord) ont bien prouvé l'efficacité de traitements telles que les immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) et les plasmaphérèses, il n'en est pas de même pour les formes axonales pures (plus souvent observées en Asie). De plus, compte-tenu de la rareté de telles formes, il paraît difficile d'envisager des essais randomisés et en double aveugle.

Comme nous l'avons souligné, il est très probable que les formes démyélinisantes et axonales aient des mécanismes lésionnels différents, si bien que chaque sous-type pourrait justifier de traitements spécifiques.

CONCLUSION

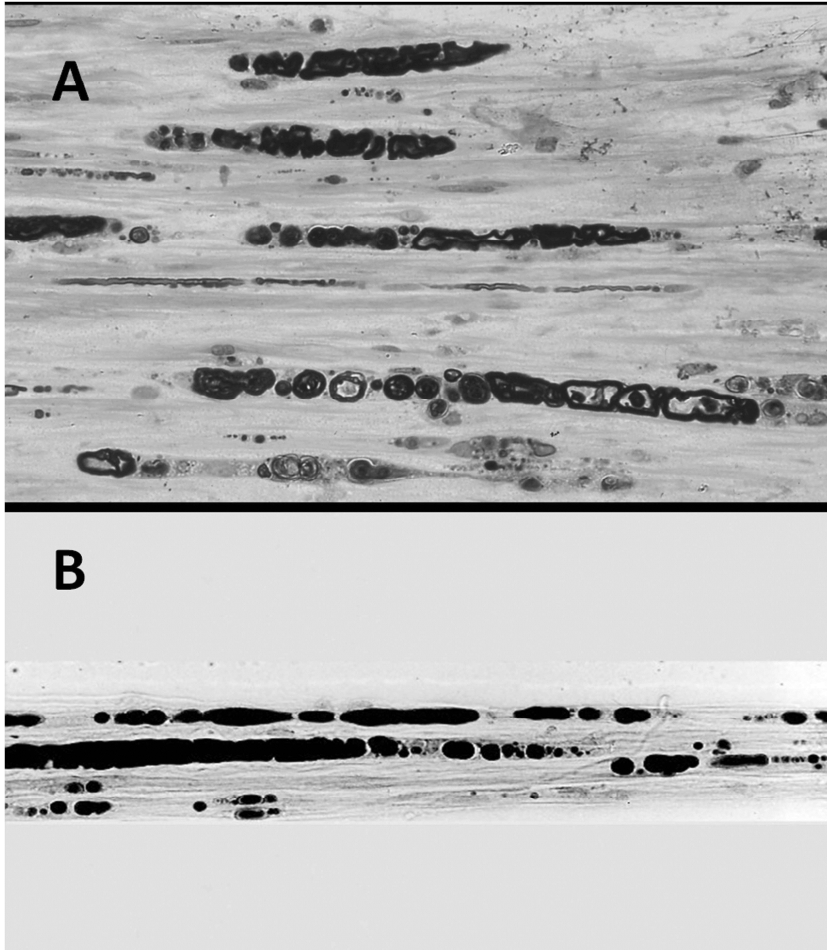
Les formes axonales, en particulier purement motrices (AMAN), représentent un sous-type très particulier et très important à connaître de SGB (notamment présent en Asie). La théorie du mimétisme moléculaire des gangliosides humains et des lipo-oligosaccharides de la paroi bactérienne de CJ a été établie comme étant la cause la plus probable d'AMAN. Les mécanismes lésionnels au niveau du nœud de Ranvier sont de mieux en mieux connus (bien que l'antigène précis ne soit toujours pas identifié), comme cela est d'ailleurs le cas pour tous les sous-types de SGB.

L'apparition de cette pathologie nouvelle dans le cadre des neuropathies auto-immunes aiguës de type SGB a néanmoins permis d'identifier des formes électro-cliniques autrefois mal individualisées dans les pays européens et en Amérique du Nord. Actuellement, il est certain que la réelle fréquence de ces formes axonales au sein de nos contrées devrait être réévaluée, ce d'autant plus qu'elles apparaissent probablement en grande partie responsables des séquelles parfois lourdes que présentent certains malades (parfois simplement étiquetés « syndrome de Guillain-Barré »). Leur reconnaissance pourrait donc conduire à adapter et à mettre au point des traitements spécifiques, fonction de tel ou tel sous-type.

FIGURES

Figure 1: biopsie de nerf musculo-cutanée de la jambe (nerf fibulaire superficiel) d'un patient atteint de AMAN; photographies issues du cas 2 publié par Vallat JM *et al.* [16].

Vues longitudinales. A : coupes semi-fines; B : dissociation («teasing») de quelques fibres myélinisées. Lésions axonales sévères, aiguës et diffuses, à type d'ovoïdes. (Grossissement original X 100).



RÉFÉRENCES

- [1] Guillain G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1916;40:1462-70.
- [2] Landry JB. Note sur la paralysie ascendante aiguë. *Gaz Hebdo Med Chir*. 1859;6:472-4; 86-8.
- [3] Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, Bolton CF, Hahn AF, Koopman WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barre polyneuropathy. *Brain*. 1986;109:1115-26.
- [4] Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology*. 1990;40:1900-2.
- [5] 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;33:333-42.
- [6] Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, et al. Animal model of axonal Guillain-Barre syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol*. 2001;49:712-20.
- [7] Yuki N. Acute motor axonal neuropathy and multifocal motor neuropathy: more in common than not. *Muscle Nerve*. 2013;48:693-5.
- [8] Bae JS, Yuki N, Kuwabara S, Kim JK, Vucic S, Lin CS, et al. Guillain-Barré syndrome in Asia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:907-13.
- [9] Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12:1180-8.
- [10] Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain*. 1995;118:597-605.
- [11] 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;10:469-82.
- [12] Huizinga R, van den Berg B, van Rijs W, Tio-Gillen AP, Fokkink WJ, Bakker-Jonges LE, et al. Innate immunity to *Campylobacter jejuni* in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2015;78:343-54.
- [13] Watrin L, Ghawche F, Larre P, Neau JP, Mathis S, Fournier E. Guillain-Barré syndrome (42 Cases) occurring during a Zika virus outbreak in French Polynesia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3257.

- [14] Chanson JB, Echaniz-Laguna A. Early electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy: a retrospective study of 58 patients. *Clin Neurophysiol.* 2014;125:1900-5.
- [15] Hafer-Macko C, Hsieh ST, Li CY, Ho TW, Sheikh K, Cornblath DR, et al. Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol.* 1996;40:635-44.
- [16] Vallat JM, Hugon J, Tabaraud F, Leboutet MJ, Chazot F, Dumas M. Quatre cas de syndrome de Guillain-Barré avec lésions axonales. *Rev Neurol (Paris).* 1990;146:420-4.
- [17] Franssen H, Straver DC. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-part I: neuroscience. *Muscle Nerve.* 2013;48:851-64.
- [18] McGonigal R, Rowan EG, Greenshields KN, Halstead SK, Humphreys PD, Rother RP, et al. Anti-GD1a antibodies activate complement and calpain to injure distal motor nodes of Ranvier in mice. *Brain.* 2010;133:1944-60.