

# Syndrome de Guillain-Barré imputable au Méthotrexate au cours d'un lupus érythémateux systémique

P Bosio<sup>1</sup>, H Gil<sup>1</sup>, P. Escoffier<sup>1</sup>, N. Meaux-Ruault<sup>1</sup>, S. Nollet<sup>2</sup>, MB. Valnet-Rabier<sup>3</sup>, N. Magy-Bertrand<sup>1</sup>

1. Service de Médecine interne, CHU Jean Minjot, 25000 Besançon, France
2. Service d'électrophysiologie clinique, CHU Jean Minjot, 25000 Besançon, France
3. Pharmacovigilance. CHU Jean Minjot, 25000 Besançon, France

## Introduction :

Le syndrome de Guillain-Barré, ou polyradiculonévrite aiguë (PRNA), est souvent secondaire à un épisode infectieux à *Campylobacter Jéjuni* (1). Certaines molécules, comme les inhibiteurs de checkpoint et les chimiothérapies semblent induire des tableaux neurologiques semblables, sans preuve formelle de leur imputabilité (2). Nous rapportons ici une observation d'un syndrome de Guillain-Barré secondaire au Méthotrexate au cours du traitement d'un lupus érythémateux systémique (LES).

## Observation :

Une patiente de 49 ans était suivie depuis 2005 pour un lupus systémique sous prednisone 5 mg/j en monothérapie en raison d'une allergie au PLAQUENIL. Ses antécédents se limitaient à une thyroïdite auto immune, une surcharge pondérale et un épisode dépressif.

En Décembre 2023, à l'occasion d'une rechute articulaire de son LES, le Méthotrexate était introduit en association à une majoration transitoire de la corticothérapie.

A partir d'avril 2024, la patiente rapportait des épisodes de faiblesse musculaire fluctuante, spontanément régressifs en 1 à 3 jours et à l'origine de plusieurs hospitalisations courtes sans diagnostic évident retenu. L'électroneuromyogramme (ENMG) (figure 1) réalisé plus de 10 jours après les signes cliniques, ne retenait pas d'argument en faveur d'un syndrome myasthénique, d'une souffrance myogène ou d'une polyradiculoneuropathie aiguë. Le DOT myosite était négatif. L'IRM cérébrale et médullaire était normales. La patiente rapportait ces symptômes 24 heures après l'injection de Méthotrexate.

En mai 2024, elle était à nouveau hospitalisée pour une tétraparésie avec une abolition des réflexes ostéo-tendineux. Le bilan biologique montrait des leucocytes à 8,26 G/L, hémoglobine 13,7 g/dL, plaquettes 221 G/L, CRP 16 mg/L, CPK 36 UI/L, créatinine 71 µmol/L, ASAT 25 UI/L, ALAT 23 UI/L, GGT 27 UI/L, PAL 54,2 UI/L. L'électrophorèse montrait une hypogammaglobulinémie modérée. Le C3 était à 1,142 g/L (N 0,811-1,570 g/L), le C4 à 0,185 g/L (N 0,129-0,392 g/L). Les anticorps anti-sDNA étaient à 234 UI/mL. Le rapport  $\kappa/\lambda$  était dans les normes. Les sérologies VIH, Syphilis, VHB, VHC, VHA, VHE, CMV, EBV, Campylobacter étaient négatives. Un nouvel ENMG (figure 1) montrait des anomalies électriques évocatrices d'un syndrome de Guillain-Barré. La ponction lombaire montrait une protéinorachie à 0,55 g/L, une glycorachie à 3,65 mmol/L, des leucocytes à 3 /mL et la présence d'une dissociation albumino-cytologique avec la présence de bandes oligoclonales dans le LCR. Un traitement par immunoglobulines intraveineuses permettait la récupération complète du déficit sensitivo-moteur. Devant l'absence d'effet indésirable neurologique à type de PRNA connu au Méthotrexate, le traitement était réintroduit en hospitalisation avec à nouveau une quadriparésie sans signe de gravité, spontanément résolutive en 24 heures. Il n'existait pas de signe bulbaire. L'évolution était spontanément favorable sans nouvelle perfusion d'IgIV.

Devant la forte imputabilité du Méthotrexate en raison de la réintroduction du traitement, une déclaration à la pharmacovigilance a été faite et un traitement du lupus par béliumab a été entrepris.

## Evolution :

Dans son suivi, la patiente a présenté une récurrence de son tableau initial au cours d'un séjour en centre de rééducation et à distance des immunoglobulines. L'évolution actuelle évoquant le passage à une polyradiculoneuropathie chronique, des échanges plasmatiques ont été instaurés avec une évolution favorable. En novembre 2024, les échanges ont été stoppés et la patiente a retrouvé une autonomie quasi complète.

## Discussion :

En 2024, les bases de données internationales, recensent 61 cas de syndrome de Guillain-Barré sur 215 700 cas d'effets indésirables neurologiques au cours d'un traitement par Méthotrexate dont un cas français. En ajoutant les termes « tétraparésies et tétraparésies », 75 nouveaux cas sont recensés. Les quelques cas de syndrome de Guillain-Barré secondaires à des médicaments sont associés au traitement par inhibiteurs de checkpoint et par anti-TNF $\alpha$ . Dans la RCP du Méthotrexate, seuls figurent les éléments neurologiques suivants : céphalée, vertige, somnolence, leuco-encéphalopathie, asthénie musculaire, paresthésie/hypoesthésie, dysgueusie, méningite aseptique aiguë avec méningisme.

L'imputabilité du Méthotrexate chez notre patiente est retenue comme forte en raison de la récurrence à la réintroduction du médicament.

Enfin, l'association du syndrome de Guillain-Barré et du LES est rare. Elle est plus fréquente au diagnostic et révèle plus volontiers l'entrée dans la maladie. Son évolution est, en général, favorable avec le traitement concomitant des 2 affections.

23/04/2024				15/05/2024				
	Lat debut ms	Amp, 1-2 µV	Amp, 2-3 µV		Lat debut ms	Amp, 1-2 µV	Amp, 2-3 µV	
Vitesses sensibles	D. Radial	1,4	15,1	29,4	D. Radial	NR	NR	NR
		1,5	12,1	42,9		G. Radial	2,6	2,1
	G. Radial	1,3	25,4	17,9	D. Sural		2,4	2,4
		1,3	23,4	31,0		3,4	2,8	4,1
	D. Sural	1,9	2,9	5,7	G. Sural	3,4	2,6	6,3
		2,0	3,3	6,5		3,7	5,6	6,3
G. Sural	2,2	4,5	4,0		3,8	3,7	4,9	
	1,9	5,7	4,8					

Figure 1a : Importante diminution d'amplitude des réponses sensibles aux membres supérieurs alors que les valeurs restent stables aux membres inférieurs

23/04/2024										15/05/2024									
	Lat ms	Amp mV	Surf mV/ms	Vit1 m/s	Dur. ms	Dist. cm	Lat. d ms		Lat ms	Amp mV	Surf mV/ms	Vit1 m/s	Dur. ms	Dist. cm	Lat. d ms				
Vitesses motrices	G. Médian	Poignet	3,58	9,3	32,8		6,35	3,58	Poignet	3,44	8,5	26,0		5,38	3,44				
		Coude	8,69	7,5	23,4	45,1	5,98	23	5,10	Coude	8,29	6,4	20,1	49,4	6,33	24	4,85		
	G. Médian	Onde F	28,08			52,6	102	19,40	Onde F	NR	NR	NR				NR			
		Cheville	6,67	4,8	14,4		5,90	6,67	Cheville	8,65	5,3	17,4		6,50	8,65				
	G. Fibulaire commun	Col péroné	16,29	4,1	13,4	41,0	6,29	39,5	9,62	Col péroné	18,21	4,8	17,2	36,6	6,85	35	9,56		
		Sur Tibial Ant	4,83	3,8	20,2		7,94	-11,46	Sur Tibial Ant	4,52	4,3	24,3		8,85	-13,69				
	G. Fibulaire commun	Onde F	41,88			35,6	132	37,04	Onde F	42,21			35,0	132	37,69				
		Cheville	6,73	9,5	15,4		4,0	6,73	Cheville	8,96	10,4	22,1		4,13	8,96				
	D. Tibial	Cx. poplité	16,73	6,6	12,3	40,5	5,85	40,5	10,00	Cx. poplité	19,38	8,1	15,8	39,8	4,31	41,5	10,42		
		Onde F	51,35			38,1	132	34,62	Onde F	57,69			34,5	132	38,31				
	G. Tibial	Cheville	4,40	8,8	19,6		6,83	4,40	Cheville	5,71	6,9	17,3		7,65	5,71				
		Cx. poplité	14,42	6,7	17,3	39,4	7,90	39,5	10,02	Cx. poplité	16,25	6,3	19,0	36,0	8,42	38	10,54		
	Onde F	53,0			34,2	132	38,58	Onde F	56,08			33,1	132	39,83					

Figure 1b : En rouge, la disparition de l'onde F, en vert l'allongement des latences distales motrices, en bleu le ralentissement des vitesses de conduction nerveuses motrices proximales et distales.

## Conclusion :

Nous présentons donc ici ce qui semble être, le 2<sup>ème</sup> cas français de syndrome de Guillain-Barré imputable au Méthotrexate.

Cet effet indésirable rare, peut être sous estimé et est à connaître compte-tenu de sa gravité potentielle et du pronostic.

## Bibliographie :

1. BM Allos. Association between Campylobacter infection and Guillain-Barré syndrome. *J Infectious Dis* 1997; 176(S2):125.
2. Fan Q et al. Guillain-Barré syndrome in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Neurol* 2021 ; 268 : 2169–2174.
3. Anji X et al. Cyclophosphamide in the treatment of systemic lupus erythematosus-related Guillain Barre syndrome : a systemic review of case reports. *J Neuroimmune Pharmacol* 2023 ; 18(3) :285-93.