



HAL
open science

Syndromes de Guillain-Barré sévères associés au ZIKA

Anne-Charlotte Savidan

► **To cite this version:**

Anne-Charlotte Savidan. Syndromes de Guillain-Barré sévères associés au ZIKA. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01745846

HAL Id: dumas-01745846

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01745846>

Submitted on 28 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Syndromes de Guillain-Barré sévères associés au ZIKA

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de ladite Faculté

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

SAVIDAN Anne-Charlotte

Examineurs de la thèse : Mr le Professeur CESAIRE Raymond
Mr le Professeur CARLES Michel
Mr le Professeur CABIE André
Mr le Docteur MEHDAOUI Hossein
Mr le Docteur FERGE Jean-Louis

Président du Jury

Directeur de thèse



Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Bruno HOEN	Maladies Infectieuses CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE
Thierry DAVID	Ophtalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE

André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE
Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE
Vincent MOLINIE	Anatomopathologie CHU de FORT- DE - FRANCE
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT- DE - FRANCE
Michel CARLES	Anesthésiologie/Réanimation CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CHU de FORT- DE - FRANCE
Régis DUVAUFERRIER	Radiologie et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE 4
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de FORT- DE - FRANCE
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT DE FRANCE
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Michel DEBANDT	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE
Jeanine HELENE-PELAGE	Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de FORT- DE - FRANCE

Mehdi MEJDOUBI	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de FORT- DE - FRANCE
Christian SAINTE-ROSE	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE
Professeurs Associés de Médecine Générale	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Christophe DELIGNY	
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux	
BANCEL Paul	ORL/Chirurgie maxillo faciale CHU de Pointe-à-Pitre
BORJA DE MOZOTA Daphné	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
DARCHE Louis	Chirurgie Digestive et Viscérale CHU de Martinique Tél. : 0596 55
DE RIVOYRE Benoit	Ophthalmologie CHU de Pointe-à-Pitre
DEBBAGH Hassan	Chirurgie thoracique CHU de Martinique
DOURNON Nathalie	Maladies infectieuses CHU de Pointe-à-Pitre
GALLI-DARCHE Paola	Neurologie CHU de Martinique
GHASSANI Ali	Gynécologie-Obstétrique CHU de Pointe-à-Pitre
JACQUES-ROUSSEAU Natacha	Anesthésie-Réanimation CHU de Pointe-à-Pitre
MARY Julia	Rhumatologie CHU de Martinique
MOINET Florence	Rhumatologie-médecine interne CHU de Martinique
MONFORT Astrid	Cardiologie CHU de Martinique
MOUREAUX Clément	Urologie CHU de Pointe-à-Pitre
NABET Cécile	Parasitologie et Mycologie CH "Andrée ROSEMON" de Cayenne

PARIS Eric	Réanimation CHU de Pointe-à-Pitre
PIERRE-JUSTIN Aurélie	Neurologie CHU de Pointe-à-Pitre
SAJIN Ana Maria	Psychiatrie CHU de Martinique
SEVERYNS Mathieu	Chirurgie orthopédique CHU de Martinique

Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale	
CARRERE Philippe	Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre /Cabinet
PLACIDE Axiane	Médecine Générale CHU de Martinique / Cabinet
NIEMETZKI Florence	Médecine Générale CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet
MOUNSAMY Josué	Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre /Cabinet

Professeurs EMERITES	
CHARLES-NICOLAS Aimé	Psychiatrie Adulte
Georges JEAN-BAPTISTE	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE
Serge ARFI	Médecine interne CHU de FORT- DE – France
Bernard CARME	Parasitologie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Raymond CESAIRE,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur André CABIE,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse, merci pour votre disponibilité, votre aide, votre soutien dans cette expérience.

A Monsieur le Professeur Michel CARLES,

Vous me faites l'honneur de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Hossein MEHDAOUI,

Merci de me faire l'honneur de participer au jury de thèse. Je vous remercie pour votre aide précieuse lors de l'analyse des données. Merci de votre soutien tout au long de ces années ici et ailleurs.

A Monsieur Jean-Louis FERGE,

Merci de m'avoir offert la possibilité de ce sujet de thèse, de me l'avoir bien gardé. Ô toi l'ancien jeune, l'ex-motard, le néo-surfeur, je te remercie de ta confiance, de m'avoir accompagné dans ce travail et au travail, sans bleus ni égratignures. Pas facile de diriger une révolutionnaire ! Merci ma petite. Non, je ne garderai pas tes enfants pour autant !

Merci à tous, (...tout court, ça aurait été plus simple)...

Merci à toutes les personnes qui ont rendu ce travail possible, l'ensemble des personnes ayant participé à l'étude de cette épidémie, au Dr Rozé, Dr Najjioullah, l'équipe des urgences, de la réanimation, la neurologie, aux secrétaires, à l'équipe de MPR en particulier

Merci à tous ceux qui ont participé à ma formation de réanimateur,

L'équipe Nimoïse du Dr JY Lefrant sans qui j'aurais fini chirurgien. A l'équipe de la Gwada (Berni, 'ti Chef, je ne vous ai pas trahi !), vous avez conforté ce choix. Au CTB St-Louis, merci maître Legrand pour le « ion gap » de 4h du mat. L'équipe royale de Versailles pour cette folie infectieuse.

Et bien sûr, merci l'équipe redoutable du CHUM, les twin towers demain j'arrête, le Président, Cyrille, Marie, mes deux b..(Rony, Gwen), Shaz, Agathe je fais tout pour me lisser. A toute l'équipe infirmiers, AS, ASH je ne peux tous vous citer et je ne peux choisir parmi vous : Je n'aurai pu, sans vous, survivre ces jours et ses nuits difficiles en tant qu'interne, et à mes débuts seniorisées. Je remercie toute l'équipe qui m'a fait sentir comme à la maison à mon retour en Martinique.

Aux Anesthésistes. Carmen, Lebrun, Sergio, Moussard... pour mes premiers pas. Merci Julien, pour ton aide en Guadeloupe. Aux maitres du Temple de Lariboisière, Joachim et Fabrice, à votre science, à vos No Woman No cry, je vous suis !

A mes parents, merci pour tout. Vous m'avez poussé vers la science au lieu de l'art, j'ai choisi l'art de la science. Merci papa de m'avoir permis d'être une fille du monde, é o meu orgulho. Mami du hast mich stark gemacht, das alles hätte Ich onhe dir nie geschafft, viele dank. A mes sœurs, Sophie, Céline, Jacinta, à mes frères Nicolas, Thomas, Sebastian. Une spéciale pour toi Jass, (sinon t'aurai râlé) on s'est bien accompagnés entre la médecine humaine et vétérinaire.

Merci aux Antilles. Merci milles fois ma Mathilde d'avoir choisi avant moi à l'internat, sans toi je me serai perdue dans les auto-anticorps. Aux amis Vincent, Isma, JB, Myriam. Merci Nissa, Romy, Flo de m'avoir accueilli dans votre familia. Merci à mes co-internes Sylvia (les caipi et la voiture) Adélie, Arthur, Christophe, Emma, Florence et tous les autres.

Merci à Paris, mes co-internes Manu (mon chinois), Mathieu & Co, les jumelles Brigitte et Marie, Mona, Julia... Merci à toi Romain qui est parti trop vite, tu m'as aidé à survivre Paris, tes blagues, ta tendresse, ton amitié.

Merci à Nîmes, tes ferias et tes feriums. Aux vrais, aux vieux, à la team-team, aux meilleurs, Anael & Philippe, mes bro qui avez fait le déplacement (vous aussi Steph et les mini-Steph), on l'aura bien pris notre temps, j'aurais jamais cru conclure la première !

Merci au petit *Aedes josephin* qui m'a permis d'un peu mieux connaître mon sujet de thèse.

« *Tout est mystère, et la clé d'un mystère est un autre mystère.* »

Ralph Waldo Emerson

TABLE DES MATIERES

<u>TABLE DES MATIERES</u>	8
<u>LISTE DES ABREVIATIONS</u>	9
<u>RÉSUMÉ</u>	10
<u>ABSTRACT</u>	11
<u>INTRODUCTION</u>	12
<u>MATERIEL ET METHODES</u>	14
<u>POPULATION-DEFINITION DES CAS</u>	14
<u>RECUEUIL DE DONNEES</u>	14
<u>ANALYSE STATISTIQUE</u>	16
<u>RESULTATS</u>	17
<u>DISCUSSION</u>	21
<u>CONCLUSION</u>	24
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	25
<u>Annexe 1.</u>	28
<u>Annexe 2.</u>	29
<u>Annexe 3.</u>	30
<u>Annexe 4.</u>	31
<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	33

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT	Alanine aminotransférase
ARN	Acide ribonucléique
ASAT	Aspartate aminotransférase
CHUM	Centre Hospitalier universitaire de Martinique
CMV	Cytomégalovirus
CNR	Centre National de Référence
CPK	Créatine phosphokinase
CRP	C-reactive protein
EBV	Epstein Barr Virus
ELISA	Technique de dosage par immuno-absorption par enzyme liée
ENMG	Electroneuromyogramme
HSV	Herpes virus
HTLV1	Virus T-lymphotropique humain
IgM	Immunoglobuline M
IGS II	Index de gravité Simplifié II
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MRC	Medical Research Council
RT-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
SGB	Syndrome de Guillain-Barre
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VM	Ventilation mécanique
ZIKV	Virus Zika

RÉSUMÉ

Introduction: L'infection par le virus Zika (ZIKV) peut être compliquée par la survenue de syndromes de Guillain-Barre (GBS). 30% d'insuffisance respiratoire d'origine neuromusculaire survient chez ces malades de façon imprévisible. L'identification de facteurs prédictifs pourrait permettre d'améliorer leurs prises en charge. Le but de notre étude était d'identifier des facteurs cliniques et biologiques associés au recours à la ventilation mécanique chez les patients atteints de GBS dus au ZIKV.

Méthodes: Lors de l'épidémie de Zika en Martinique, étude prospective de cohorte des patients atteints de GBS répondant aux niveaux de certitude diagnostique 1 ou 2 de la Brighton Collaboration associés à une infection à ZIKV prouvée biologiquement. Les données cliniques et biologiques étaient comparées entre patients nécessitant une ventilation mécanique et patients non ventilés.

Résultats: 27 patients ont été inclus. L'électromyogramme a révélé une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë chez 25 des 26 patients testés. 11 (40%) patients ont bénéficié d'une ventilation mécanique. Les patients ventilés avaient significativement plus souvent un diagnostic d'infection à ZIKV réalisé par RT-PCR sur prélèvement urinaire (90% vs 43%, $p = 0,018$). Un délai plus court entre apparition des symptômes neurologiques et l'admission (5 vs 2 jours, $p = 0.49$), une faiblesse des membres supérieurs et un déficit moteur mesuré par le score « Medical Research Council » inférieur (40 vs 50.5, $p = 0.0017$) ont été associés au recours à la ventilation mécanique. .

Conclusion: La rapidité d'installation du déficit moteur et sa profondeur sont des éléments cliniques témoignant de la gravité du SGB. De façon plus spécifique au SGB consécutif à une infection à ZIKV, la mise en évidence urinaire de ZIKV par RT-PCR semble être un critère biologique de gravité devant alerter les cliniciens et motiver une surveillance en unité de soins intensifs.

ABSTRACT

Introduction: Zika virus (ZIKV) infection has been associated with Guillain-Barre syndrome (GBS). Cohorts of GBS have been reported during the ZIKV outbreak around the world. GBS has an unpredictable clinical course with up to 30% neuromuscular respiratory failure. Identifying risk factors allows to improve patients' management and outcome. The aim of the study was to identify clinical and biological factors associated with respiratory failure in patients with GBS during the ZIKV outbreak.

Methods: Prospective survey of patients with GBS meeting levels 1 or 2 of diagnostic certainty by the Brighton Collaboration, with biological proof of ZIKV infection during the Zika outbreak in Martinique. Clinical and biological data were compared between patients requiring mechanical ventilation and non-ventilated patients.

Results: 27 patients diagnosed with GBS were enrolled. The electromyogram showed acute inflammatory demyelinated polyneuropathy in 25 of the 26 patients tested. 11 (40%) patients required mechanical ventilation. Ventilated patients (VM+) had significantly more often ZIKV RT-PCR positive urine (90% vs 43%, $p = 0,018$). A shorter delay between onset of weakness and admission (5 vs 2 days, $p = 0.49$), upper limb weakness and a lower Medical Research Council sum score (MRC) score (40 vs 50.5, $p = 0.0017$) were associated with respiratory failure.

Conclusion: The speed of installation of the motor deficit and its depth are clinical elements testifying to the severity of GBS. More specifically, in case of SGB following ZIKV infection, the finding of ZIKV by RT-PCR in urine appears to be a biological criterion of gravity that should alert clinicians and motivate intensive care unit surveillance.

INTRODUCTION

Le virus ZIKA (ZIKV) est un arbovirus de la famille *Flaviviridae*, isolé pour la première fois en 1947 chez le singe dans la forêt Zika en Ouganda lors de l'exploration du cycle vecteur-hôte de la fièvre jaune (1). En 1964, Simpson fait la première description de cas humains (2,3). De 1954 à 2006, le ZIKV se manifeste à l'occasion d'infections humaines de façon sporadique ou de campagnes de surveillance sérologique (4,5).

La première épidémie d'infections à ZIKV est décrite sur l'île de Yap en Micronésie en 2007. L'infection se manifeste par une éruption cutanée, une fièvre, des arthralgies et une conjonctivite. Aucune hospitalisation et aucun décès ne sont alors rapportés (6).

Le ZIKV continue de se propager dans la région Pacifique. Au cours de l'épidémie de Polynésie Française 2013-2014, des atteintes à type de polyradiculonévrites aiguës inflammatoires extensives ou syndromes de Guillain Barré (SGB) consécutives à des infections à ZIKV sont décrites pour la première fois (7). Les complications les plus fréquentes sont l'insuffisance respiratoire aiguë restrictive à poumons sains nécessitant le recours à la ventilation mécanique (VM) et le syndrome dysautonomique. Il s'agit d'une urgence neurologique. Les patients nécessitant une VM invasive sont plus à risque de complications et de décès (8,9). En Polynésie Française, 42 patients développent un SGB dont 12 (29%) nécessitant le recours à la VM.

Le premier cas autochtone d'infection à ZIKV en Amérique du Sud survient en Janvier 2014 sur l'île de Pâques (Chili). L'épidémie des Amériques est déclarée en février 2015. En décembre 2015, les premiers cas d'infections à ZIKV apparaissent en Martinique. Le premier cas suspect de SGB associé au ZIKV survient en Janvier 2016. Les capacités d'évacuations sanitaires vers la France métropolitaine en état d'urgence nationale étant réduites, la survenue de cas successifs de syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) associés à la grippe A (H1N1pdm09) en janvier 2016 font

craindre une saturation des services de soins intensifs en Martinique. En conséquence, les autorités sanitaires françaises augmentent rapidement les capacités d'accueil en réanimation en janvier 2016.

Dans ce contexte, la caractérisation des patients à risque d'atteinte respiratoire compliquant un SGB nécessitant une prise en charge en réanimation est ainsi rendue essentielle. Nous décrivons les cas de SGB associés au ZIKV au cours de l'épidémie de Martinique et les facteurs associés au recours à la VM invasive.

MATERIEL ET METHODES

Etude de cohorte prospective menée au Centre Hospitalier Universitaire de Martinique (CHUM) de Décembre 2015 à Décembre 2016.

POPULATION-DEFINITION DES CAS

Les patients admis au CHUM avec une symptomatologie évocatrice de SGB étaient prospectivement répertoriés. Les critères diagnostiques cliniques, biologiques et électrophysiologiques de la « Brighton Collaboration » étaient appliqués (cf. Annexe 1). Une ponction lombaire était effectuée à la recherche d'une dissociation albumino-cytologique. Un électroneuromyogramme (ENMG) était pratiqué par un unique praticien 10 jours à 3 semaines après l'apparition des premiers symptômes neurologiques. Un degré de certitude diagnostique égal à 1 ou 2 autorisait l'inclusion dans l'étude.

Un diagnostic d'infection à ZIKV était retenu dans 3 situations:

- 1- En cas de détection de l'acide ribonucléique (ARN) du ZIKV par Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) dans un prélèvement (sang, urines ou liquide céphalorachidien (LCR)).
- 2- Par détection des anticorps spécifiques anti-ZIKV par le test immunoenzymatique de capture des anticorps IgM (MAC-ELISA), les anticorps IgM anti-DENV étant négatifs.
- 3- Par détection d'anticorps neutralisants anti-ZIKV lorsque les IgM ou IgG anti-DENV et anti-ZIKV étaient simultanément positifs (Centre National de Référence (CNR) des arboviroses du Val de Grâce, Marseille).

Un consentement écrit était systématiquement recueilli avec inclusion dans la cohorte de patients infectés par une arbovirose (CARBO) (NCT01099852).

RECUEUIL DE DONNEES

Données cliniques et démographiques

Les données démographiques (âge, sexe, antécédents médicaux et comorbidités), les signes cliniques évocateurs d'infection à ZIKV (éruption cutanée, conjonctivite, céphalées, myalgies, arthralgies, fièvre), leurs dates de survenue et les durées d'hospitalisation étaient recueillies.

Les examens neurologiques d'admission et de suivi reposaient sur le calcul d'un score de déficit moteur « Medical Research Council » (MRC) présenté en Annexe 2. Les autres atteintes neurologiques périphériques, centrales ou du système nerveux autonome étaient aussi recherchées. Un médecin neurologue investigateur était dépêché à cet effet.

Les patients bénéficiaient d'un traitement immunomodulateur par immunoglobulines humaines (Clairyg®) à une dose de 0.4mg/Kg/j pendant 5 jours après prélèvements des bilans infectieux et immunologiques.

L'évolution clinique du SGB était caractérisée par la mesure des phases ascendantes (aggravation) et de plateau (stabilisation). Pour définir le passage d'une phase à une autre, la stabilisation ou l'amélioration devaient être confirmées par des examens cliniques répétés 2 jours consécutifs.

La décision d'admission en réanimation était laissée à la discrétion des médecins. Le recours à la VM invasive était décidé en cas de détresse respiratoire aiguë, d'hypercapnie ou d'hypoxie documentée ou devant l'association de critères prédictifs de défaillance respiratoire (toux inefficace, troubles majeurs de la déglutition, incapacité à lever la tête du plan du lit et à compter jusqu'à 10 après un effort inspiratoire maximal)(10–13).

La dysautonomie était définie par la nécessité d'utilisation d'Atropine ou d'Adrénaline pour prise en charge d'une bradycardie extrême ou d'une hypotension en dehors d'un état de choc constitué (supérieur à 2h). Les complications associées à la prise en charge en réanimation étaient répertoriées : infections nosocomiales, arrêts cardiovasculaires, décès.

Une trachéotomie percutanée était effectuée en absence de flexion du pied possible au terme d'une cure de 5 jours d'immunoglobulines polyvalentes. L'extubation ou le sevrage de la ventilation sur trachéotomie étaient réalisés après succès d'un test de sevrage de 3 à 6 heures (14).

Données paracliniques :

L'exploration diagnostique des arboviroses d'expression endémo-épidémique (Dengue et Chikungunya) en Martinique était systématiquement réalisée par RT-PCR et MAC-ELISA sur les mêmes prélèvements que la recherche de ZIKV.

Le reste du bilan biologique avait pour objectif d'éliminer les diagnostics différentiels de SGB. Ainsi, les analyses standard biochimiques (natrémie, kaliémie, créatinémie, CPK, CRP, ASAT, ALAT, Immunoélectrophorèse des protéines sériques) et hématologiques (Numération formule sanguine, coagulation) étaient effectuées.

Le bilan infectieux comprenait: sérologie et coproculture de *Campylobacter jejuni*, sérologies de *Mycoplasma pneumoniae*, des hépatites B et C, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), du virus T-lymphotropique humain (HTLV1), de Epstein Barr Virus (EBV), de cytomégalovirus (CMV), de herpes virus (HSV), de la syphilis, de la grippe et de entérovirus.

Une recherche sérique d'anticorps anti-gangliosides était réalisée (Laboratoire d'immunologie du Centre Hospitalier de Lyon Sud).

Une nécropsie chirurgicale (cerveau, tronc cérébral, nerf sciatique, rein, cœur, foie, surrénales) était proposée aux familles de patients décédés en réanimation. Les pièces étaient incluses en formol tamponné à 10%, en glutaraldéhyde et congelées à -20°C. Des prélèvements à l'état frais étaient immédiatement acheminés au laboratoire de virologie du CHUM pour recherche de ZIKV par RT-PCR sur broyats cellulaires.

ANALYSE STATISTIQUE

Les variables qualitatives sont exprimées en proportion et pourcentages. Elles ont été comparées par le test exact de Fischer.

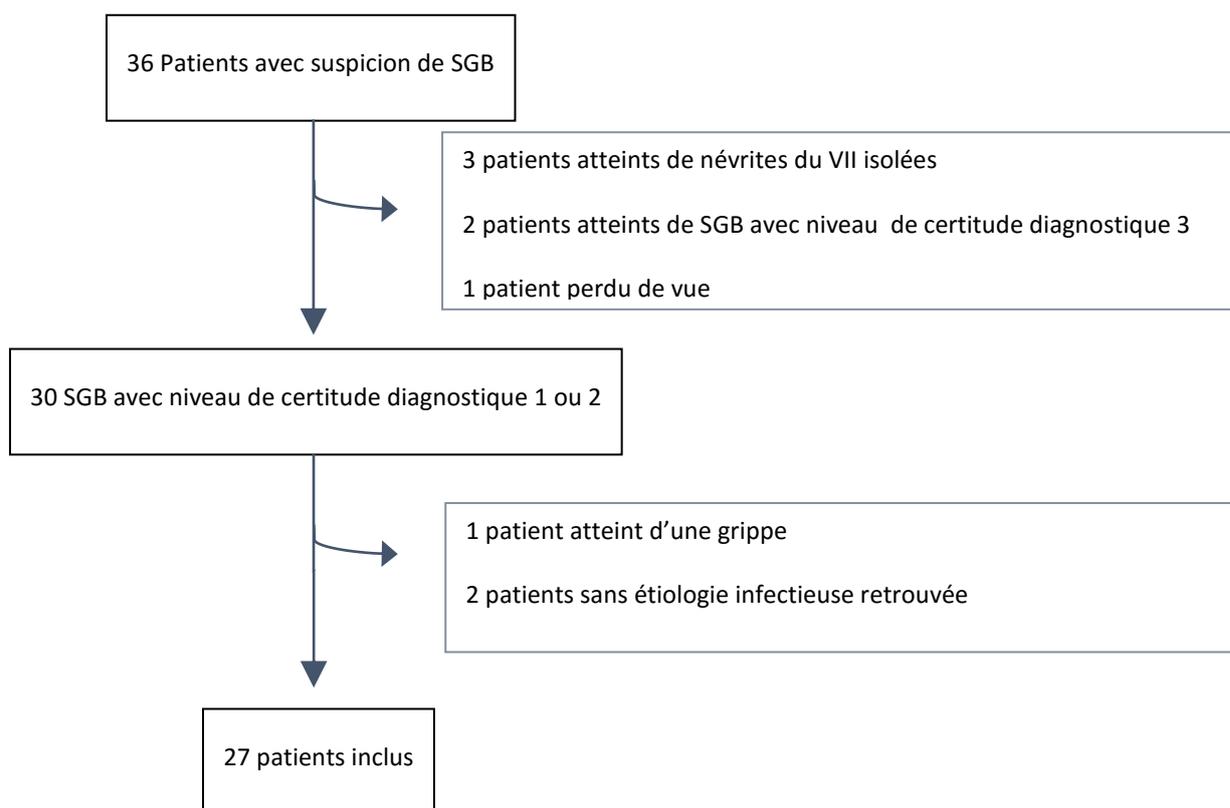
Les variables quantitatives sont exprimées par la médiane, et les intervalles interquartiles. Elles ont été comparées en utilisant des tests non paramétriques (test de Mann-Whitney) ou une analyse de variance en fonction de la distribution de l'échantillon considéré.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

Pendant la période d'inclusion, 36 patients étaient admis pour troubles neurologiques évocateurs de SGB. 30 patients remplissaient les critères de la « Brighton Collaboration » avec un niveau de certitude diagnostique 1 ou 2. Trois patients ne présentaient pas d'infection à Zika et étaient exclus. Au final, 27 patients étaient inclus (cf. diagramme de flux).

Figure 1. Diagramme de flux



Parmi les patients inclus, 16 (59%) patients étaient admis en soins intensifs dont 11 (40%) nécessitant un recours à la VM invasive: trois dans un contexte de détresse respiratoire aiguë, cinq devant la mise en évidence de critères prédictifs de défaillance respiratoire, un devant une hypoxémie et un devant une hypercapnie biologique se majorant. Enfin un patient était ventilé dans un contexte d'arrêt cardiaque.

L'âge médian était de 62 ans (range 19-84). Seize patients (59%) étaient des hommes. La comparaison des caractéristiques démographiques des patients ventilés (VM+) et des patients non ventilés (VM-) est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques de la population étudiée

	Ensemble cohorte n=27	Patients VM- n=16	Patients VM+ n=11	p value p<0.05*
Age, années (IQR)	62 (41-71)	62 (55-71)	59 (56-68)	0.56
Sexe masculin, n(%)	16 (59)	8 (50)	7 (63)	1.00
Antécédents :				
- Respiratoires (asthme, BPCO), n(%)	6 (22)	2 (12.5)	4 (36)	0.19
- Cardio-vasculaires (HTA, cardiopathies, ACFA), n(%)	17 (63)	10 (62.5)	7 (63)	1.00
- Neurologiques (AVC, épilepsie), n(%)	2 (7.4)	2 (12.5)	0 (0)	0.50
- Diabète, n(%)	8 (29.6)	4 (25)	4 (36)	0.68

Les patients VM+ avaient un déficit moteur mesuré par le score MRC inférieur à l'admission (40 (IQR 28-42) vs 50.5 (IQR 44-58), $p=0.0017$) et une atteinte des membres supérieurs plus fréquente (56% vs 100%, $p=0.02$). Le délai entre début des signes neurologiques et admission au CHUM était plus court (5 jours vs 2 jours, $p=0.49$) chez les patients VM+ (Tableau 2).

Tableau 2. Examen neurologique à l'admission.

	Patients VM- n=16	Patients VM+ n=11	p value p<0.05*
Délai entre début des signes neurologiques et admission, jours (IQR)	5 (2-8)	2 (0.5-2.5)	0.049*
Faiblesse membres inférieurs, n(%)	12 (75)	11 (100)	0.12
Faiblesse membres supérieurs, n(%)	9 (56)	11 (100)	0.02*
Réflexes ostéo-tendineux abolis, n(%)	14 (87.5)	11 (100)	0.49
Marche impossible, n(%)	10 (62)	11 (100)	0.05
Score MRC initial, (IQR)	50.5 (44-58)	40 (28-42)	0.0017*
Troubles sensitifs excluant les paresthésies, n(%)	3 (18.75)	3 (27)	0.67
Paralysie faciale, n(%)	9 (56)	5 (45)	0.70
Dysarthrie, n(%)	2 (12.5)	5 (45)	0.08
Troubles de la déglutition, n(%)	4 (25)	6 (54)	0.22
Dysautonomie, n(%)	0 (0)	2 (18)	0.15

Un ENMG était réalisé chez 26 malades mettant en évidence une atteinte de type polyradiculoneuropathie inflammatoire aiguë démyélinisante (AIDP) dans 25 cas. Quatre patients présentaient une atteinte axonale associée. Un patient présentait une forme inexcitable. Les ENMG étaient réalisées en médiane au 12e jour d'évolution (range 5-90 jours).

L'analyse du LCR de 26 patients retrouvait constamment une cellularité inférieure à 50 éléments/ μ l. Chez trois patients, l'analyse biochimique du LCR ne retrouvait pas d'hyperprotéinorachie.

Le bilan auto-immun à la recherche d'anticorps anti-gangliosides était réalisé chez 23 patients. Trois patients avaient un bilan positif avec des anticorps anti-sulfatides et anti-GD1b positif pour le premier, anti-GD1b et anti-GM1 pour le second, et des anticorps anti-GD1a&b pour le dernier.

20 (74%) patients présentaient au moins un signe compatible avec une infection à ZIKV en médiane 5.5 jours [IQR 3-8.5 jours] avant l'apparition des signes neurologiques (Tableau 3). Un patient présentait des signes neurologiques concomitamment aux signes infectieux.

Tableau 3. Symptômes associés à l'infection à ZIKV

	Patients VM- n=16	Patients VM+ n=11	p value p<0.05*
Au moins un symptôme, n(%)	13 (81)	7 (63)	0.39
Fièvre, n(%)	4 (25)	2 (18)	1.00
Eruption, n(%)	9 (56)	4 (36)	0.44
Céphalées, n(%)	8 (50)	1 (9)	0.04*
Myalgies, n(%)	5 (31)	3 (27)	1.00
Arthralgies, n(%)	9 (56)	2 (18)	0.11
Conjonctivite, n(%)	5 (31)	5 (45)	0.68
Délais entre symptomatologie infectieuse et neurologiques, jours (IQR)	6 (3-7)	5 (4-8)	0.53

Tous les malades bénéficiaient d'une recherche virale urinaire, 17 (62%) patients avaient une détection urinaire positive en RT-PCR. Le diagnostic urinaire était statistiquement plus fréquent chez les patients VM+ (43% vs 90%, p = 0.019). L'ensemble des recherches plasmatiques ou sur LCR étaient négatives (Tableau 4). En ce qui concerne les 10 patients pour lesquels les recherches en RT-PCR étaient négatives, quatre présentaient des IgM spécifiques à ZIKV, six une seroneutralisation anti-ZIKV positive dont quatre à IgG anti-ZIKV seuls.

Tableau 4. Diagnostic biologique d'infection à ZIKV. Proportion des test microbiologiques positifs à ZIKV

	Patients VM- n=16	Patients VM+ n=11	p value p<0.05*
PCR urinaire positive, n(%)	7 (43)	10 (90)	0.018*
IgM ZIKV, n(%)	8 (50)	5 (45)	0.79
Seroneutralisation, n(%)	5 (31)	4 (36)	1.00
Délais entre symptômes infectieux et prélèvement pour PCR, jours (IQR)	11 (7.5-14)	11 (5-14)	0.18

Les patients VM+ avaient des durées d'hospitalisation significativement plus longues que les patients VM- (Tableau 5).

Tableau 5. Evolution intra-hospitalière des patients

	Patients VM- n=16	Patients VM+ n=11	p value p<0.05*
Phase d'ascension, jours (IQR)	8 (6.75-9.25)	5 (4-8)	0.14
Phase de plateau, jours (IQR)	4 (3-7)	8 (4-19)	0.03*
Durée d'hospitalisation, jours	58 (35-77)	122 (74-141)	0.0007*
Durée de réanimation, jours	6 (6-7)	21 (9-35)	0.006*
Décès, n(%)	0 (0)	2 (18)	0.16

Sept patients bénéficiaient d'une trachéotomie avec un délai médian de confection de 19 jours (IQR 10-21). Cinq patients présentaient des complications à type de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) dont un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Deux patients ont eu une infection nosocomiale sur cathéter. Une patiente présentait une thrombose veineuse profonde. Deux patients présentaient un syndrome dysautonomique.

Trois patients présentaient un arrêt cardio-respiratoire dont deux décès. Un patient décédait d'un choc septique à point de départ pulmonaire réfractaire à la réanimation. Un autre d'un état de mort encéphalique consécutif à un arrêt cardiaque d'étiologie indéterminée.

Une nécropsie était réalisée. Les prélèvements multisites permettaient de mettre en évidence le ZIKV par RT-PCR sur broyats tissulaires du nerf sciatique et du rein. Les prélèvements inclus en formol, en glutaraldéhyde et congelés étaient ininterprétables.

DISCUSSION

RESULTATS CLES

A notre connaissance, cette étude est la première traitant des critères de gravité de patients atteints de SGB associés à une infection par ZIKV confirmée biologiquement.

L'incidence du SGB dans les pays occidentaux est estimée entre 0,89 et 1,89 cas pour 100 000 personnes-années (15). Avant l'épidémie de Zika, l'incidence annuelle du SGB en Martinique était de 2,1 cas pour 100.000 personnes-années (16). Pendant l'épidémie de ZIKV en 2016, on observe une augmentation d'incidence jusqu'à 9,5 cas pour 100.000 habitants. La temporalité des symptomatologies infectieuses et neurologiques, l'exclusion des diagnostics alternatifs, la certitude diagnostique infectieuse améliorée par l'apport de la microbiologie moléculaire, les mécanismes physiopathologiques acceptables et enfin les critères épidémiologiques permettent d'affirmer le lien entre ZIKV et SGB (7,16).

Le principal résultat de notre étude est le diagnostic d'infection à ZIKV par RT-PCR urinaire statistiquement plus fréquent pour les patients VM+. Les délais entre symptômes d'infection à ZIKV et date d'analyse des urines étant semblables par ailleurs. La RT-PCR urinaire, considérée comme l'outil diagnostique clef d'infection à ZIKV (16–19) semble aussi être un facteur de gravité pour les patients atteints de SGB.

Le délai médian entre apparition de signes évocateurs d'infection à ZIKV et apparition des premiers symptômes neurologiques est de 5 jours [IQR 3-7] dans notre travail. Ce délai est comparable à ceux rapportés par les autres travaux traitant du SGB associé au Zika (7,19–21). Il est par contre inférieur aux délais de développement des SGB consécutifs à des infections à *C. jejunii* ou à CMV en médiane de 9-12 jours (17,22–25).

Le Score MRC à l'admission était statistiquement plus faible chez les patients VM+. La faiblesse des membres supérieurs était également plus fréquente chez ces patients. De même, le délai entre le début des symptômes neurologiques et l'admission était plus court. Ces éléments de gravité classiquement retrouvés dans la littérature (10,12,26–29) associés au recours à la VM, mettent indirectement en évidence le bien fondé de nos critères d'intubation.

LIMITES ET BIAIS POTENTIELS

Les limites principales tiennent au fait que l'analyse des données ait été réalisée sur un petit effectif de patients et dans un centre unique de prise en charge.

Les critères diagnostiques de SGB étaient restrictifs. Ainsi, des patients atteints de formes frustes (degré de certitude diagnostique ≥ 3) n'étaient pas explorés et non inclus. D'autre part, des patients non graves pris en charge en ville avec un degré de certitude diagnostique ≤ 2 pourraient ne pas avoir été comptabilisés. Ainsi, une possible sous-estimation du nombre total de SGB rend la proportion de patients ventilés (40%) légèrement supérieure dans notre étude à celles observées à Puerto-Rico (35%), en Colombie (31%) ou en Polynésie Française (29%). Les critères d'inclusion et les résultats des autres études de cohortes « SGB associé au ZIKV » sont résumés en Annexe 5.

Les critères diagnostiques d'infection à ZIKV, ouvrant droit à inclusion, sont discutables. En effet, les séroneutralisations rendues positives à IgG seules confirment un antécédent d'infection à ZIKV sans affirmer son caractère récent. Néanmoins, l'élimination des diagnostics alternatifs et des symptomatologies évocatrices d'infections à ZIKV récentes dans un contexte épidémique, nous ont conduits à prendre en compte ces malades.

La recherche de symptômes évocateurs d'infection à ZIKV, d'installation progressive, par l'interrogatoire des patients est potentiellement responsable d'un biais de déclaration. Les signes cliniques d'infection à ZIKV considérés dans notre travail, pris isolément, peuvent manquer de spécificité. La mesure des délais entre symptomatologie infectieuse, symptomatologie neurologique et réalisation des tests urinaires est ainsi rendue approximative.

Certains éléments cliniques et paracliniques étaient manquants. Aucune exploration spirométrique n'était réalisée. Les données électrophysiologiques acquises tardivement au cours de la prise et dans des délais très variables d'un patient à un autre, n'ont pu faire l'objet d'une recherche visant à déterminer leurs caractères prédictifs au recours à la VM invasive.

La mesure des durées de phases ascendantes et d'extension sont discutables. En effet, en raison du caractère examinateur-dépendant de l'évaluation neurologique clinique et de la survenue d'événements intercurrents (infections, sédations, neuromyopathie de réanimation), cet examen pouvait être variable. Au cours de leurs hospitalisations en réanimation, cinq patients ont présenté des infections nosocomiales : 2 infections de cathéter central et cinq PAVM dont 3 précoces. Ces incidences sont néanmoins comparables à celles retrouvées dans la littérature(30,31).

Enfin, la proportion de patients atteints de syndrome dysautonomique dans notre étude est beaucoup plus faible que celles rapportées dans la littérature (32). Le critère de définition choisi (utilisation d'atropine ou adrénaline) était restrictif, il ne prenait en compte que les manifestations cardio-vasculaires hypotensives et bradycardisantes non spontanément résolutive. Les épisodes de tachycardies, les poussées hypertensives, et les manifestations non cardio-vasculaires n'étaient pas prises en compte ici.

INTERPRETATION

Les atteintes électrophysiologiques décrites dans notre travail étaient toutes démyélinisantes à l'instar des observations faites à Puerto-Rico, au Brésil, en Nouvelle-Zélande et en Colombie (19,20,33,34). Deux rapports, en Polynésie Française (7) et en Colombie (21), décrivent des formes à type de neuropathie aiguë axonale motrice (AMAN). Deux hypothèses peuvent expliquer ces différences. Le « trigger » infectieux n'aurait pas de rôle déterminant dans le développement d'une forme de SGB ou d'une autre; seule la réaction de l'hôte serait déterminante. En effet, toutes étiologies infectieuses confondues, les formes AMAN sont plus fréquentes en Asie et en Amérique du sud, tandis que les formes AIDP sont majoritaires en Europe et en Amérique du nord. Un déterminisme génétique serait donc envisageable (35). Dans une seconde hypothèse, une mauvaise interprétation des résultats électrophysiologiques serait responsable de ces disparités comme le suggèrent Uncini et al. (27). En effet, les auteurs colombiens et polynésiens rapportent un allongement des latences distales (supérieurs à 150% de la limite supérieure normale) et une réduction des vitesses de conduction motrice compatibles avec des formes démyélinisantes (cf. Annexe 3).

ZIKV a un neurotropisme cérébral; il est mis en évidence en microscopie électronique sur nécropsies cérébrales de nouveau-nés microcéphales (37). La présence du virus dans les urines des patients les plus gravement atteints et un délai court mesuré entre symptomatologies infectieuses et neurologiques pourraient être à notre sens des éléments en faveur d'un mécanisme lésionnel viral direct plutôt que auto-immun comme classiquement décrit. La mise en évidence de ZIKV par RT-PCR au niveau sciatique en absence de virémie renforce cette hypothèse. Des explorations supplémentaires comprenant une exploration nerveuse périphérique en microscopie électronique serait nécessaire à l'affirmation de cette hypothèse.

CONCLUSION

La rapidité d'installation du déficit moteur et sa profondeur sont des éléments cliniques témoignant de la gravité du SGB. De façon plus spécifique au SGB consécutif à une infection à ZIKV, la mise en évidence urinaire de ZIKV par RT-PCR semble être un critère biologique de gravité devant alerter les cliniciens et motiver une surveillance en unité de soins intensifs. Le triage des malades, sur un critère biologique rapide et fiable, pourrait permettre d'optimiser dans un contexte épidémique l'utilisation des ressources humaines et matérielles souvent limitées de réanimation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dick GWA. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* sept 1952;46(5):521-34.
2. Simpson DI. ZIKA VIRUS INFECTION IN MAN. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* juill 1964;58:335-8.
3. Wikan N, Smith DR. First published report of Zika virus infection in people: Simpson, not MacNamara. *Lancet Infect Dis.* janv 2017;17(1):15-7.
4. Moore DL, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964-1970. *Ann Trop Med Parasitol.* mars 1975;69(1):49-64.
5. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman null, Triwibowo null. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981;75(3):389-93.
6. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 11 juin 2009;360(24):2536-43.
7. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 9 avr 2016;387(10027):1531-9.
8. Kalita J, Ranjan A, Misra UK. Outcome of Guillain-Barré syndrome patients with respiratory paralysis. *QJM Int J Med.* mai 2016;109(5):319-23.
9. Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B. Guillain-Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology.* 29 avr 2008;70(18):1608-13.
10. Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, Raphaël J-C, French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med.* janv 2003;31(1):278-83.
11. Ognà A, Prigent H, Lejaille M, Samb P, Sharshar T, Annane D, et al. Swallowing and swallowing-breathing interaction as predictors of intubation in Guillain-Barré syndrome. *Brain Behav* [Internet]. 20 déc 2016 [cité 22 août 2017];7(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5318364/>
12. Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD, Wolter TD, Wijdicks EF. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* juin 2001;58(6):893-8.
13. Chevrolet JC, Deléamont P. Repeated vital capacity measurements as predictive parameters for mechanical ventilation need and weaning success in the Guillain-Barré syndrome. *Am Rev Respir Dis.* oct 1991;144(4):814-8.
14. Fourrier F, Robriquet L, Hurtevent J-F, Spagnolo S. A simple functional marker to predict the need for prolonged mechanical ventilation in patients with Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(1):R65.
15. 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.
16. Rozé B, Najioullah F, Fergé J-L, Dorléans F, Apetse K, Barnay J-L, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Martinique in 2016: A Prospective Study. *Clin Infect*

Dis [Internet]. [cité 10 août 2017]; Disponible sur:

<https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/cix588/3979682/Guillain-Barre-Syndrome-Associated-with-Zika-Virus>

17. Rozé B, Najioullah F, Fergé JL, Apetse K, Brouste Y, Cesaire R, et al. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(9):30154.
18. Pessôa R, Patriota JV, de Souza M de L, Abd El Wahed A, Sanabani SS. Detection of Zika virus in Brazilian patients during the first five days of infection - urine versus plasma. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 28 juill 2016;21(30).
19. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1513-23.
20. Dirlikov E, Major CG, Mayshack M, Medina N, Matos D, Ryff KR, et al. Guillain-Barré Syndrome During Ongoing Zika Virus Transmission - Puerto Rico, January 1-July 31, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2 sept 2016;65(34):910-4.
21. Arias A, Torres-Tobar L, Hernández G, Paipilla D, Palacios E, Torres Y, et al. Guillain-Barré syndrome in patients with a recent history of Zika in Cúcuta, Colombia: A descriptive case series of 19 patients from December 2015 to March 2016. *J Crit Care*. févr 2017;37:19-23.
22. Hadden RD, Karch H, Hartung HP, Zielasek J, Weissbrich B, Schubert J, et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 27 mars 2001;56(6):758-65.
23. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 23 nov 1995;333(21):1374-9.
24. Takahashi M, Koga M, Yokoyama K, Yuki N. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Guillain-Barré and Fisher syndromes in Japan. *J Clin Microbiol*. janv 2005;43(1):335-9.
25. Hallas J, Halls J, Bredkjaer C, Friis ML. Guillain-Barré syndrome: diagnostic criteria, epidemiology, clinical course and prognosis. *Acta Neurol Scand*. août 1988;78(2):118-22.
26. Sundar U, Abraham E, Gharat A, Yeolekar ME, Trivedi T, Dwivedi N. Neuromuscular respiratory failure in Guillain-Barre Syndrome: evaluation of clinical and electrodiagnostic predictors. *J Assoc Physicians India*. sept 2005;53:764-8.
27. Kanikannan MAK, Durga P, Venigalla NK, Kandadai RM, Jabeen SA, Borgohain R. Simple bedside predictors of mechanical ventilation in patients with Guillain-Barre syndrome. *J Crit Care*. 2014;29(2):219–223.
28. Durand M-C, Porcher R, Orlikowski D, Aboab J, Devaux C, Clair B, et al. Clinical and electrophysiological predictors of respiratory failure in Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Lancet Neurol*. déc 2006;5(12):1021-8.
29. Paul BS, Bhatia R, Prasad K, Padma MV, Tripathi M, Singh MB. Clinical predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Neurol India*. avr 2012;60(2):150-3.

30. Orlikowski D, Sharshar T, Porcher R, Annane D, Raphael JC, Clair B. Prognosis and risk factors of early onset pneumonia in ventilated patients with Guillain-Barré syndrome. *Intensive Care Med.* déc 2006;32(12):1962-9.
31. Dhar R, Stitt L, Hahn AF. The morbidity and outcome of patients with Guillain-Barré syndrome admitted to the intensive care unit. *J Neurol Sci.* 15 janv 2008;264(1-2):121-8.
32. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: an update. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* juin 2009;16(6):733-41.
33. do Rosário MS, de Jesus PAP, Vasilakis N, Farias DS, Novaes MAC, Rodrigues SG, et al. Guillain-Barré Syndrome After Zika Virus Infection in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2 nov 2016;95(5):1157-60.
34. Siu R, Bukhari W, Todd A, Gunn W, Huang QS, Timmings P. Acute Zika infection with concurrent onset of Guillain-Barré Syndrome. *Neurology.* 11 oct 2016;87(15):1623-4.
35. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet Lond Engl.* 5 nov 2005;366(9497):1653-66.
36. Uncini A, Shahrizaila N, Kuwabara S. Zika virus infection and Guillain-Barré syndrome: a review focused on clinical and electrophysiological subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 2017;88(3):266-71.
37. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 10 mars 2016;374(10):951-8.

Annexe 1. Brighton Collaboration critères de diagnostic du Syndrome de Guillain-Barre

	Niveau de certitude diagnostique			
	1	2	3	4
Critères diagnostiques				
Faiblesse bilatéral et flasque des membres	+	+	+	+/-
Diminution ou abolition des ROT	+	+	+	+/-
Profil monophasique, intervalle 12h à 28j entre début de la faiblesse et son nadir, suivi d'un plateau clinique	+	+	+	+/-
Compte de GB dans le LCR < 50/μl	+	+ ^a	-	+/-
Protéïnorachie > valeurs normales	+	+/- ^a	-	+/-
ENMG compatible avec un des sous-types de SGB	+	+/-	-	+/-
Absence de diagnostic alternatif pour la faiblesse	+	+	+	+

+ Présent

- absent

+/- présent ou absent

a = si pas de résultat LCR l'analyse ENMG doit être compatible avec le diagnostic de SGB

Annexe 2. Medical Research Council Score

Un des scores de référence dans le SGB. Score non spécifique de la maladie, basé sur la cotation habituelle de la force musculaire (allant de 0 à 5) de 6 groupes musculaires de manière bilatérale.

COTATION FORCE MUSCULAIRE	
0	Pas de contraction
1	Contraction visible
2	Mouvement après soustraction de la gravité
3	Mouvement contre gravité
4	Mouvement contre gravité et contre pressions exercées par l'examineur
5	Force normale

MOUVEMENTS EVALUES
Abduction épaule
Flexion coude
Extension poignet
Flexion de la hanche
Extension du genou
Flexion dorsale du pied

Annexe 3. Electroneuromyogrammes du Syndrome de Guillain Barre

	CARACTERISTIQUES ENMG
AIDP : Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du temps de latence distale supérieure à 110% de la normale supérieure - Diminution de la vitesse de conduction motrice inférieure à 90% de la normale inférieure - Augmentation du temps de latence de l'onde F supérieure à 120% de la normale supérieure - Ratio amplitude d'action proximal/distal < 0,5
AMAN : Acute Motor Axonal Neuropathy	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de critères de démyélinisation - Amplitude d'action de la stimulation distale inférieure à 80% de la limite normale inférieure
AMSAN : Acute Motor and Sensitiv Axonal Neuropathy	<ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques du AMAN - Atteinte axonale des nerfs sensitifs

Annexe 4. Tableau comparatif des bilans biochimiques et hématologiques entre les patients VM- et VM+

	VM- n=16	VM+ n=11	P value p<0.05*
<u>Ionogramme</u>			
Natrémie	139 (136-141)	139 (134-139)	0.42
Kaliémie	4.2 (3.9-4.5)	4 (3.6-4.2)	0.19
HCO3	25 (23-27)	26 (22.5-27)	0.90
Urée	5 (4.4-6)	4.6 (3.8-5.5)	0.40
ASAT	28 (20-36)	25 (21-31)	0.74
ALAT	23 (20-36)	23 (15-27)	0.29
CPK	233 (194-300)	343 (125-602)	0.47
Glycémie	6.5 (5.7-8)	6 (5.5-7)	0.62
CRP	2 (0.8-4)	2 (1-6)	0.98
<u>Hématologie-coagulation</u>			
Leucocytes	8 (6.9-10.5)	7.5 (6.3-8.8)	0.33
Plaquettes	238 (217-284)	236 (212-294)	0.52
TP	93 (86-101)	92 (90-97)	0.75

Annexe 5. Tableau comparatif des données cliniques et paracliniques des études sur les SGB associé à une infection récente à ZIKV

	<u>Polynésie</u> Cao-Lormeau & al. (7)	<u>Puerto-Rico</u> Dirlikov & al (20)	<u>Colombie</u> Arias & al (21)	<u>Colombie</u> Parra & al (19)	<u>Martinique</u>
CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES					
Nombre de patients	42	34	19	68	27
Hommes n(%)	31 (74)	14 (41)	12 (63.2)	38 (56)	16 (59)
Age : moy/med	46/42	-/55	44/-	-/47	61/62
IQR	-	-	-	35-47	41-71
Range	26-74	21-88	17-78	-	19-84
DIAGNOSTIC DU SGB					
Critères de Brighton	Niveau de certitude non spécifié	Critères non spécifiés	Certitude 1-3 (68% 1-2)	Certitude 1-3 (82% 1-2)	Certitude 1-2
Résultats ENMG	37 ENMG: 37 AMAN	5 ENMG: 5 AIDP	14 ENMG: 10 AMAN	46 ENMG: 36 AIDP 4 équivoques 3 inexcitable 1 AMAN 2 normaux	26 ENMG : 25 AIDP 1 inexcitable
DIAGNOSTIC D'INFECTION A ZIKV					
Infection à ZIKV symptomatique n(%)	37 (88)	30 (94)	19 (100)	66 (97)	20 (74)
Echantillon analysé par PCR	Sang	Sang, LCR, urines	Non spécifié	Sang, LCR, urines	Sang, LCR, urines
Nombre PCR+/PCR faites	0/42	10/34	1/1	17/42	17/27
Sérologie	Oui	Oui	nc	Oui	Oui
Séroneutralisation	Oui	nc	nc	nc	Oui
Délais entre infection et SGB	6 (4-10)	5 (0-17)	10 (5-12)	7 (3-10)	5.5 (3-8.5)
Hospitalisation en soins intensifs n(%)	16 (38)	21 (62)	19 (100)	40 (59)	16 (59)
Ventilation mécanique n(%)	12 (29)	12 (35)	15 (79)	21 (31)	11 (40)
Décès n(%)	0	1 (3)	0	3 (4)	2 (7.4)

nc: non communiqué

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers. Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, Que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Thèse pour obtenir le grade de Docteur en médecine

Spécialité : Anesthésie-Réanimation

Présentée par SAVIDAN Anne-Charlotte,

Né le 15 Février 1985 à Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brésil.

Et intitulée : Syndromes de Guillain-Barré sévères associés au ZIKA

Jury proposé

Président : M le Professeur CESAIRE Raymond

Juges : M le Professeur CABIE André

M le Professeur CARLES Michel

M le Docteur MEHDAOUI Hossein

M le Docteur FERGE Jean-Louis (Directeur)

<p>Vu</p> <p>Fort-de-France, le</p> <p>Le Président de Thèse</p> <p>Professeur Raymond CESAIRE</p>	<p>Pour accord</p> <p>Fort-de-France, le</p> <p>Le Doyen de la Faculté de Médecine</p> <p>Professeur Raymond CESAIRE</p>
<p style="text-align: center;">AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE</p> <p style="text-align: center;">Pointe-à-Pitre, le</p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université des Antilles</p> <p style="text-align: center;">Professeur Eustase JANKY</p>	

SAVIDAN ANNE-CHARLOTTE

Syndromes de Guillain-Barré sévères associés au ZIKA

Thèse de Médecine – Université des Antilles – Année 2017

MOTS-CLES : Epidémie de ZIKA, Syndrome de Guillain-Barré, Facteurs de risque, Ventilation mécanique, Martinique

INTRODUCTION:

L'infection par le virus Zika (ZIKV) peut être compliquée par la survenue de syndromes de Guillain-Barre (GBS). 30% d'insuffisance respiratoire d'origine neuromusculaire survient chez ces malades de façon imprévisible. L'identification de facteurs prédictifs permettrait d'améliorer leurs prises en charge. Le but de notre étude était d'identifier des facteurs cliniques et biologiques associés au recours à la ventilation mécanique chez les patients atteints de GBS dûs au ZIKV.

MÉTHODES:

Lors de l'épidémie de Zika en Martinique, étude prospective de cohorte des patients atteints de GBS répondant aux niveaux de certitude diagnostique 1 ou 2 de la Brighton Collaboration associés à une infection à ZIKV prouvée biologiquement. Les données cliniques et biologiques étaient comparées entre patients nécessitant une ventilation mécanique et patients non ventilés.

RÉSULTATS:

27 patients ont été inclus. L'électromyogramme a révélé une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë chez 25 des 26 patients testés. 11 (40%) patients ont bénéficié d'une ventilation mécanique. Les patients ventilés avaient significativement plus souvent un diagnostic d'infection à ZIKV réalisé par RT-PCR sur prélèvement urinaire (90% vs 43%, $p = 0,018$). Un délai plus court entre apparition des symptômes neurologiques et l'admission (5 vs 2 jours, $p = 0.49$), une faiblesse des membres supérieurs et un déficit moteur mesuré par le « Medical Research Council » (MRC) inférieur (40 vs 50.5, $p = 0.0017$) ont été associés à une insuffisance respiratoire.

CONCLUSION:

La rapidité d'installation du déficit moteur et sa profondeur sont des éléments cliniques témoignant de la gravité du SGB. De façon plus spécifique au SGB consécutif à une infection à ZIKV, la mise en évidence urinaire de ZIKV par RT-PCR semble être un critère biologique de gravité devant alerter les cliniciens et motiver une surveillance en unité de soins intensifs.

JURY : Président : Mr le Professeur CESAIRE Raymond

Juges : Mr le Professeur CARLES Michel

Mr le Professeur CABIE André

Mr le Docteur MEHDAOUI Hossein

Mr le Docteur FERGE Jean-Louis (Directeur de thèse)