



HAL
open science

Spectre clinique, pronostic et devenir à long terme des complications neurologiques du Zika

Quentin Lobjois

► **To cite this version:**

Quentin Lobjois. Spectre clinique, pronostic et devenir à long terme des complications neurologiques du Zika. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03208474

HAL Id: dumas-03208474

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03208474>

Submitted on 26 Apr 2021

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.

Université des Antilles-Guyane
2020

Faculté de médecine
Hyacinthe Bastaraud
2020ANTI0579

Spectre clinique, pronostic et devenir à long terme des complications neurologiques du Zika

« Long terms outcome in neuroZika : When biological diagnosis matters »

THESE D'EXERCICE

Présentée et soutenue publiquement à Schoelcher (Martinique)
et examinée par les enseignants de la dite faculté.

Le 05 Octobre 2020

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Quentin LOBJOIS

Examineurs de la thèse :

Président du Jury : Monsieur le Professeur André CABIE

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Philippe CABRE

Monsieur le Professeur Christophe DELIGNY

Madame le Docteur Aissatou SIGNATE

Directrice de thèse : Madame le Professeur Annie LANNUZEL

UNIVERSITE DES ANTILLES



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

LISTE DES ENSEIGNANTS

Président de l'Université : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Christophe DELIGNY

Professeurs des Universités	
NEVIERE Rémi <hr/>	Physiologie CHU de MARTINIQUE Tel : 0696
Pascal BLANCHET <hr/>	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87
André-Pierre UZEL <hr/>	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44
Pierre COUPPIE <hr/>	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83
Thierry DAVID <hr/>	Ophtalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

	Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51
Suzy DUFLO _____	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY _____	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88
DE BANDT Michel _____	Rhumatologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44
François ROQUES _____	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38
Jean ROUDIE _____	Chirurgie Digestive CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 21 01 Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38
Jean-Louis ROUVILLAIN _____	Chirurgie Orthopédique CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 28
André CABIE _____	Maladies infectieuses CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE _____	Neurologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE _____	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 24 11
Sébastien BREUREC _____	Bactériologie & Vénérologie - Hygiène hospitalière CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

	Tel : 05 90 89 12 80
Maryvonne DUEYMES-BODENES _____	Immunologie CH de CAYENNE Tel : 05 96 55 24 24
Annie LANNUZEL _____	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL _____	Psychiatrie Adulte CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER _____	Epidémiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Michel CARLES _____	Anesthésie-Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES Tel : 05 90 89 17 74
Magalie DEMAR-PIERRE _____	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE _____	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL _____	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 0690
Jeannie HELENE-PELAGE _____	Médecine Générale Cabinet libéral au Gosier Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90
DJOSSOU Félix _____	Maladies Infectieuses Et tropicales CH de CAYENNE

Christophe DELIGNY _____	Gériatrie et biologie du vieillissement CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 55
Narcisse ELENGA _____	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 06 94
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 24 61
Moustapha DRAME _____	Epidémiologie Economie de la Santé et Prévention CHU de MARTINIQUE
TABUE TEGUO Maturin _____	Médecine interne : Gériatrie et biologie du vieillissement CHU de GUADELOUPE Tel : 0690
CORDEL-WATTIER Nadège _____	Dermato -Vénérologie CHU de GUADELOUPE Tel :
ROGER Pierre-Marie _____	Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales CHU de GUADELOUPE Tel :
MERLE Harold _____	Ophthalmologie CHU de MARTINIQUE Tel :

Professeurs des Universités Associé

Franciane GANE-TROPLENT _____	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37
---	--

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Jocelyn INAMO

Cardiologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Fritz-Line VELAYOUDOM-CEPHISE

Endocrinologie

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90 89 13 00

GELU-SIMEON Moana

Gastroentérologie

CHU de GUADELOUPE

Tel : 06 40 - Fax : 05 90 75 84 38

BACCINI Véronique

Hématologie, Transfusion

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 12 77

MASSE Franck

Médecine Générale

Tél : 0596 56 13 23

JOACHIM-CONTARET Clarisse

Epidémiologie, Economie de la Santé et

prévention

CHU de MARTINIQUE

Tel :

BRUREAU Laurent

Chirurgie Urologique

CHU de GUADELOUPE

KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé

Médecin généraliste

Maison de santé Pluriprof du Lamentin

Tel :

CARRERE Philippe <hr/>	Médecin généraliste 60 route du camp Jacob Tel : 0690
----------------------------------	--

<i>Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux</i>	
BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte <hr/>	Endocrinologie CHU DE GUADELOUPE Tel : 05 90
CHAUMONT Hugo <hr/>	Neurologie CHU de GUADELOUPE Tel : 06 90
BUTORI Pauline <hr/>	ORL CHU de GUADELOUPE Tel : 0590 89 14 50
OBERT-MARBY Camille	Médecine Générale CH de l'Ouest guyanais Tel :
BAGOEE Cécile <hr/>	Médecine Interne CHU de MARTINIQUE Tel
AOUN Tanous <hr/>	Chirurgie Cardiaque et Thoracique CHU de MARTINIQUE Tel :
CHEVALLIER Ludivine <hr/>	Chirurgie Générale et VIS CH de CAYENNE Tel : 06 70
SYLVESTRE Emmanuelle <hr/>	Maladies Infectieuses CHU de MARTINIQUE Tel : 06 20

LOUIS-SIDNEY Fabienne <hr/>	Cardiologie CHU de MARTINIQUE Tel :
HUYGHUES DES ETAGES Gunther <hr/>	ORL CHU de GUADELOUPE Tel : 0590
DECAESTECKER Antoine	Anesthésiologie/Réanimation CHU de GUADELOUPE Tel :
PASQUIER Jérémie <hr/>	Maladies Infectieuses maladies Tropicales CHU de MARTINIQUE Tel : 05 90
ZELLALI Kenza	Pédiatrie CHU de CAYENNE Tel :
PERROT Emmanuel	Urologie CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90
JEREMIE Jean-Marc	Psychiatrie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44
MONNIER Benjamin <hr/>	Gynécologie Obstétrique CHU de GUADELOUPE Tel :
SAINTE-ROSE Vincent	Parasitologie CH de Cayenne Tel : 05 90
ROLLE Amélie <hr/>	Anesthésie-Réanimation CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90
CARPIN Jamila	Médecine Générale

<hr/>	Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane Tel : 0690
PLACIDE-FRANCIL Axiane <hr/>	Médecine Générale CHU de MARTINIQUE Tel : 0690
LARA Kève-Yann <hr/>	Médecine Générale Maison Médicale de la Rotonde Tel :
BLAIZOT Romain <hr/>	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 0694
PARSEMAIN Aurélie <hr/>	ORL CHU de GUADELOUPE Tel : 0694
DUDOUIT Sylvain <hr/>	Chirurgie Orthopédique CHU de GUADELOUPE Tel : 0596

« Étudier sans penser est vain, mais penser sans étudier est dangereux »

Confucius

REMERCIEMENTS

A madame le Professeur Annie LANNUZEL, qui a dirigé ce travail, merci pour ce sujet de thèse, pour votre patience, votre enthousiasme et vos conseils durant ce travail. Je vous remercie de m'avoir soutenu lors de mes choix durant ces 5 ans.

A monsieur le Professeur André CABIE, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci de l'intérêt que vous avez porté pour ce sujet. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A monsieur le Professeur Philippe CABRE, qui a accepté de juger ce travail. Grâce à vous j'ai pu enfin briller dans une spécialité : Le théâtre et je vous en remercie au même titre que votre enseignement.

A monsieur le Professeur Christophe DELIGNY, qui a accepté de juger cette thèse sans hésitation. Merci de votre disponibilité. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération également.

A madame le Docteur Aissatou SIGNATE, pour juger ce sujet que tu connais bien. Je te remercie infiniment pour la joie et les sourires que tu portes au quotidien, et cette fabuleuse note de neurologie que tu véhicules.

A monsieur le Professeur Emmanuel FLAMAND-ROZE, pour l'expertise que vous avez apportée, pour votre précieux travail dans la rédaction de cet article ainsi que pour votre écoute et votre gentillesse lors de nos échanges.

A madame le Professeur LAZZARINI-Françoise, pour avoir pu travailler avec vous.

Au Docteur Pascale POULAIN, pour avoir relu et interprété ensemble les données d'imagerie avec précision et patience.

Aux Docteurs Cécile HERMMAN et Sébastien BREUREC, pour votre aide et votre expertise concernant la partie microbiologique.

Au Docteur Rabi ALHENDI, pour ta gentillesse et pour la relecture que nous avons pu faire des ENMG. Merci de ton apprentissage en électrophysiologie.

A monsieur Benoit TRESSIERE, pour la réalisation des statiques qui grâce à toi ont beaucoup plus de sens pour moi aujourd'hui. Merci de ta gentillesse et de ta (grande) disponibilité.

A madame Angela LACKMY, notre ARC au sein du CRC Antilles-Guyane, merci pour ta patience et ton aide quand j'en ai eu besoin.

Remerciements pour tous ceux qui ont participé directement à ce que je suis devenu.

A l'ensemble de mes maîtres de stage, merci de votre accueil et de votre formation.

Un merci tout particulier aux :

- Pr *Emmanuelle APARTIS-BOURDIEU* et au Pr *Jean Claude DUSSAULE* grâce à vous j'ai vécu les plus beaux moments de cet internat. Merci pour ce sujet de mémoire passionnant
- Pr *Stéphane THOBOIS* pour son accueil chaleureux à Lyon et pour vos qualités humaines, merci de m'avoir soutenu dans les moments difficiles.

A l'ensemble de mes maîtres : à tous les médecins que j'ai pu rencontrer au cours de cet internat aux Antilles, à Paris ou à Lyon. Merci à tous de m'avoir permis d'être le neurologue que je serai demain.

Un grand merci à l'équipe médicale de St Antoine notamment le Dr BLANCHET, Dr BEAUGENDRE à qui je dois beaucoup en électrophysiologie et merci à Lyon aux Dr BERNARD, Dr DURAND-DUBIEF, Dr BOUHOUR, Dr DANAILA, Dr PIQUE, Dr CODJIA, Dr DAVENAS avec lesquels j'ai passé de très bon moments de formation et auprès desquels j'ai apprécié travailler.

Au neurologues libéraux qui m'ont accueillis pour mon premier remplacement, les Docteurs Anne MAURUS, Claire RICORDEAU, Julien BONENFANT et Margaux GENEVRAY.

A l'ensemble des personnels hospitaliers que j'ai fréquenté dans chaque service : Infirmier, kinésithérapeute, manipulateur radio, secrétaire, cadre, administratif, agent de service hospitalier et brancardier de St Antoine, de l'Hôpital Neurologique de Lyon, du CHU de Point à Pitre et de Fort de France. Merci de votre aide précieuse, de vos conseils et de vos influences sur moi. Je ne vous oublierai jamais.

A mes co-internes de ce long internat :

A mes aînées des Antilles-Guyane : **Hugo, Aimée** (la plus gentille personne que je connaisse), **Emeline** (je suis fier de pouvoir travailler avec toi), **Aymeric...** pour tous nos moments en congrès et cette fédération du Carribean college of neurology.

A mes co-internes lyonnais :

Pauline, le neck plus ultra avec ton **Anto** pour nos soirées, nos confessions et pour l'énergie que vous avez apportés durant cette année. On va se revoir très vite. Merci à **Lin, Héloïse** (pour les soirées au *Sirius* mais pas que...), **Fanny, Florent** (qui a presque réussi à me faire aimer le foot), **Myriam** (notre belge bien aimée), **Julie** (pour boire encore dans la tasse la plus moche du monde) et tous les autres que j'ai oublié de citer, ce fut un plaisir de vous fréquenter.

A mes co-interne des Antilles :

Isaure et **Martin** (il est là car vous êtes inséparable) ça été un plaisir de vous rencontrer, de débiter et finir mes années à vos côtés.

Quentin B (et **Marion** inséparable aussi ceux là) pour plus que le Q, les sessions de surf, les blagues dans le bureau et tous les autres bons moments passez avec vous deux merci.

Sophie, pour nos années d'internat et pour les sessions sur l'eau.

Tuan, bah bien que tu me refiles tes gardes frère, je t'adore.

Le jeune **Poulain**, je suis super content que tu rejoigne la bande.

Je glisse un petit mot pour **Sinead** et **Sami** j'espère que tout se passe bien pour vous à Paris.

Enfin merci aux co-internes de radio **JB, Micka, Séb, Lise, Gary, Benji...** c'était de la boulette ce semestre. A tous les autres internes que j'ai fréquenté il n'y en a pas un que je n'ai pas apprécié ou oublié, merci pour ce que vous m'avez apporté.

A mes amis maintenant :

- *Ceux que j'ai rencontrés ici :*

Saysay pour nos premiers rhums au bord de la piscine, j'espère bien que tu vas venir faire un tour dans le sud-Ouest. **François** là dès le début, on va se revoir forcément même si tu pars loin, allez là ! **Aurore** parmi les premières également, tu restes ma deuxième maman et je te promets qu'on va te trouver un père mais il ne faudra pas le battre celui là hein, **Jordy**, **Pacholle** et **Daniel** du clan CISM pour notre débilité sans limite et pour tous les coups et éclats de génie qui émerge de nos têtes. Les sauts dans le tigre notamment... **Cadioux** et **Nanou** pour cette cohabitation à Roche K et pour ces moments que l'on continue de partager. **Julien** et **Coco** pour en plus de votre grande piscine actuelle votre amitié de longue date. **Quentin G** tu me manques déjà.

- *Quelques nouvelles recrues :* **Jérémy** pour m'avoir fait aimer le surf et pour ta maturité. **Samuel** que j'ai eu plaisir de retrouver ici, merci pour les balades avec « tiptop ».

- *Ceux de là bas, les éternels :*

A tous mes amis chinois mais surtout à vous **Sheng Jun**, **Lei**, **Yongjia**, **Samuel** (il est pas chinois lui !) pour notre amitié intemporelle, pour nos études, pour cette pizza délicieuse, pour votre accueil et pour nos soirées bien arrosées. Merci d'avoir été là. **Wenliang** plus particulièrement, mon frère de sang. J'espère pouvoir te revoir mec.

Hamid après toutes ses saisons de voile et tous nos échanges sur la pédagogie loin de la fac.

Aux loubards de Caen: **L'oeuf**, **PD**, **moof**, **Maxou** (et sa go), **Lelouarn**, **Brubru**, **Mewtwo**, **Jimmy**, **Gregours**, **Cousin Hubert**, **Marwan**, **Nono**, **Baptiste**.

A tous les colocataires de Caen mais surtout **Enzo** le goble trotteur que j'ai perdu de vue au détour d'un voyage lointain, **Pierre** le geek, **Damien** (le geek aussi), **Marine**, **Paul** (le wave-ski).

Samir mon ami d'enfance

Enfin à ma famille (qui compte plus que tout) :

Moon et **Poon** je suis fier d'être votre fils et de ce que vous avez fait de moi.

Mamie et **Papi** vous êtes un soleil qui brille toujours au fond de mon cœur. Je suis heureux de

partager ce moment à vos côté.

Florent, Alban et Louise les frangins inséparables qui ont fait le trajet pour la fin de mes études.
Mon amour envers vous est éternel

A mes (très) belles familles : Mes belles soeurs que j'adore Alexia et Delphine, mes beaux parents que j'aime Etienne, Brigitte, Agnès et François. A mes beaux frères avec qui ont s'éclate bien Benoit et Arnaud.

A Alice, mon amour à qui je glisserai mille et une choses au coin de l'oreille à l'abri des regards indiscrets...

RESUME

Objectifs

Décrire l'ensemble des complications neurologiques post-natales, au décours de l'infection par le virus du Zika (ZIKV). Estimer la fréquence relative et les facteurs pronostiques de ces affections.

Matériel et méthode

Nous avons mené une étude épidémiologique descriptive observationnelle aux Antilles Françaises, durant l'épidémie de 2016, chez les patients présentant une ou des manifestation(s) neurologique(s) au décours d'une infection par le ZIKV

Résultats

Quatre vingt six patients, dont 6 enfants, ont été inclus dans notre étude. 95% des patients nécessitaient une hospitalisation. Les manifestations neurologiques par ordre de fréquence furent : des syndrome de Guillain-Barré (46%), des encéphalites et des encéphalo-myélites (20,7%), des paralysies des nerfs crâniens (9,2%), d'autres atteintes périphériques (6,9%) et un infarctus cérébral (1.1%). Quatorze patients (16,1%), dont 1 enfant, ont développés une atteinte mixte périphérique et central du système nerveux. Une ventilation mécanique fut nécessaire pour 21 patients, qui avaient tous une répllication de l'ARN viral dans au moins un liquide biologique à leur admission. Deux adultes sont décédés de leur affection neurologique. Des données de suivi (médiane de 14 mois ; Intervalle intercartile, 13-17 mois) étaient disponible pour 76 patients. Un handicap résiduel (modified rankin score ≥ 2) était présent chez 19 (25%) des patients. Dans 6 cas (7,9%) le handicap fut sévère (modified Rankin score ≥ 4). Le risque d'handicap résiduel et de décès était significativement plus élevée (Odds ratio 9,19, Intervalle de confiance [1.12–75.22]; $p=0.039$) chez

les patients ayant de l'ARN du ZIKV dans un liquide biologique à l'admission.

Conclusion

Les complications neurologiques du ZIKV sont polymorphes. Elles peuvent se manifester par des tableaux neurologiques périphériques, centraux ou mixtes. En cas d'épidémie, une atteinte neurologique mixte, combinant des signes d'atteinte périphérique et centrale, ou une paralysie d'une ou de plusieurs paires crâniennes doit orienter le clinicien vers une complication du ZIKV. Les séquelles neurologiques à long terme sont fréquentes. La détection du ZIKV par RT-PCR est un facteur de risque de séquelles à long terme. Le résultat de la RT-PCR à l'admission constitue donc un outil diagnostique et une information qui doit être prise en compte lors de la prise en charge des patients atteints de neuroZika.

ABSTRACT

Objective

To characterize the full spectrum, relative frequency, and prognosis of the neurologic manifestations in Zika virus (ZIKV) postnatal infection.

Methods

We conducted an observational study in consecutive ZIKV-infected patients presenting with neurologic manifestations during the French West Indies 2016 outbreak.

Results

Eighty-seven patients, including 6 children, were enrolled. Ninety-five percent of all cases required hospitalization. Guillain-Barré syndrome was the most frequent manifestation (46.0%) followed by encephalitis or encephalomyelitis (20.7%), isolated single or multiple cranial nerve palsies (9.2%), other peripheral manifestations (6.9%), and stroke (1.1%). Fourteen patients (16.1%), including one child, developed a mixed disorder involving both the central and peripheral nervous system. Mechanical ventilation was required in 21 cases, all of whom had ZIKV RNA in at least one biological fluid. Two adult patients died due to neuroZika. Clinical follow-up (median 14 months; interquartile range, 13–17 months) was available for 76 patients. Residual disability (modified Rankin Scale score ≥ 2) was identified in 19 (25.0%) patients; in 6 cases (7.9%), disability was severe (modified Rankin Scale score ≥ 4). Among patients with ZIKV RNA detected in one biological fluid, the risk of residual disability or death was higher (odds ratio 9.19; confidence interval 1.12–75.22; $p = 0.039$).

Conclusions

NeuroZika spectrum represents a heterogeneous group of clinical neurologic manifestations. During an outbreak, clinicians should consider neuroZika in patients presenting with cranial nerve palsies and a mixed neurologic disorder. Long-term sequelae are frequent in NeuroZika. ZIKV reverse-transcription PCR status at admission can inform prognosis and should therefore be taken into consideration in the management of hospitalized patients.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS	2
REMERCIEMENTS	11
RESUME	16
ABSTRACT	18
TABLE DES MATIERES	20
LISTE DES ABREVIATIONS	21
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	22
INTRODUCTION	23
MATERIEL ET METHODE	30
ARTICLE : Long term outcome in neuroZika when biological diagnosis matters	31
FIGURE SUPPLEMENTAIRE	47
TABLEAUX SUPPLEMENTAIRES	48
ATLAS ICONOGRAPHIQUE : Les atteintes neurologiques du Zika	54
CONCLUSION - DISCUSSION	60
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67
Serment D'Hippocrate	72
DEMANDE D'IMPRIMATUR	73

LISTE DES ABREVIATIONS

ADEM : Encéphalomyélite aiguë disséminée

AMAN : Acute motor axonal neuropathy

DENV : Virus de la Dengue

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IGOS : International GBS Outcome Study

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

JEV : Virus de l'encéphalite japonaise

LCR : Liquide cérébro-rachidien

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORF : Open Reading Frame

PAHO : Pan American Health Organization

RT-PCR : Reverse transcription PCR

SGB : Syndrome de Guillain-Barré

WNV : Virus du Nil Occidental

YFV : Virus de la fièvre jaune

ZIKV : Zika virus

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

FIGURES

Figure t-1 : Arbre phylogénétique des 46 flavivirus connus	24
Figure t-2 : Structure virale du virus Zika	25
Figure t-3 : Cycle du virus Zika : Cycle sylvatique (forêt) et urbain	26
Figure 1 : Enrollment and outcome in the neuroZika study performed in the French territories of Martinique and Guadeloupe	34
Figure 2 : MRI findings in encephalitis, encephalomyelitis, Guillain-Barré syndrome (GBS), and mixed central and peripheral disorder complicating infection by Zika virus (ZIKV)	37
Figure e-1 : MRI findings in encephalomyelitis complicating infection by ZIKV	47

TABLEAUX

Table 1 : Characteristics and management of patients presenting with recent Zika virus (ZIKV) infection and acute neurologic manifestations	35-36
Table 2 : Individual features of 14 Zika virus (ZIKV) patients presenting with mixed CNS and peripheral nervous system involvement	38
Table 3 : Univariate Cox proportional hazard model predicting mechanical ventilation (n = 21) for neurologic complications in Zika virus (ZIKV) infection	39
Table 4 : Clinical characteristics of the 76 patients at the follow-up visit	40
Table 5 : Logistic regression analysis model predicting long-term residual disability (modified Rankin Scale ≥ 2) or death	41-42
Table e-1 : Detection of ZIKV genome according to the severity of neurological manifestations	48
Table e-2 : Serological pattern of dengue in ZIKV patients with neurological manifestations	49
Table e-3 : Individual features of 6 children ZIKV patients presenting with mixed CNS and PNS involvement	50
Table e-4 : Clinical characteristics of the 87 ZIKV patients at admission	51-52
Table e-5 : Electrophysiological findings in the 40 ZIKV patients with isolated GBS.	53

INTRODUCTION

Le virus du Zika (ZIKV) est une arbovirose de découverte récente, qui se transmet à l'homme par piqûre de moustique. Cette entité virale a été peu étudiée depuis sa découverte, car peu incidente. Elle est devenue une des principales pathologies infectieuses émergentes du XXIème en se transmettant sur un mode épidémique et en provoquant, sur de larges populations, des complications neurologiques de présentation et de pronostic très varié, tel que des syndromes de Guillain-Barré (SGB), des méningo-encéphalites ou encore des embryo-foetopathies.

Emergence - Dynamique épidémique

Le ZIKV a été découvert en Ouganda dans la forêt Zika en 1947. Le premier cas de transmission chez un homme a été rapporté au Nigeria en 1954. Par la suite plusieurs autres cas isolés d'infection par le ZIKV chez l'Homme ont été décrits en Afrique entre les années 1960 et 1980. A partir des années 2000 le virus s'est propagé sur un mode épidémique en Asie et dans le Pacifique. La première épidémie est décrite en 2007 sur l'île de Yap, en Micronésie. Les signes cliniques de la maladie sont proches de ceux rapportés pour le virus de la dengue (DENV). Le Zika est surnommé « Dengue like fever ». En 2013-2014, l'épidémie du ZIKV se propage à la Polynésie Française où seront décrits les premiers cas de syndrome de Guillain-Barré. En 2014 et 2015, l'épidémie touche successivement la Nouvelle Zélande, la Nouvelle-Calédonie, les îles Cook, Salomon et Vanuatu, puis l'Amérique du Sud en 2015. L'émergence du virus au Brésil a lieu en Mars 2015, avec un début d'épidémie déclarée le 07 Mai. En février 2016 l'organisation mondiale de la santé (OMS) déclare le caractère pandémique de cette maladie. Le Zika devient alors une urgence de santé publique de portée internationale en raison de l'augmentation du nombre de cas de microcéphalie chez les nouveaux-nés soupçonnée d'être en lien avec l'infection par le ZIKV. Début 2016,

l'infection est présente dans plus de 20 pays en Amérique mais également en Afrique de l'Ouest.

Classification - Phylogénie

Le ZIKV est un arbovirus, virus transmis par des piqûres d'arthropodes. Plus de 600 espèces ont été identifiées, dont 150 sont pathogènes pour l'homme. Les arbovirus se divisent en 5 grandes familles : les *Flaviviridae*, les *Togaviridae*, les *Rhabdoviridae*, les *Reoviridae* et les *Bunyaviridae*.

Le virus du Zika fait partie de la famille des *Flaviviridae*, du genre *flavivirus*. Il partage des caractéristiques communes avec les autres flavivirus comme le virus de la dengue (DENV), son plus proche cousin génétique, le virus de la fièvre jaune (YFV), le virus du Nil occidental (WNV) et le virus de l'encéphalite japonaise (JEV) (*figure t-1*).

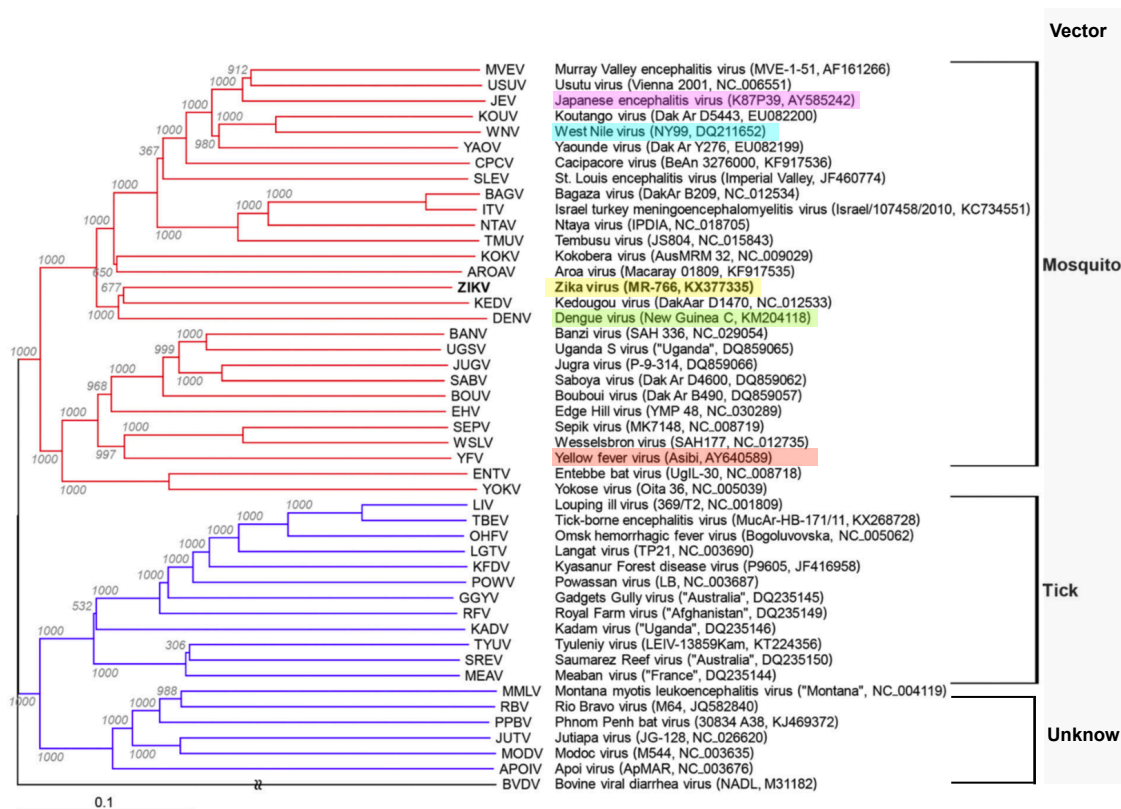


Figure t-1 : Arbre phylogénétique des 46 flavivirus connus d'après Song, B-H, et al. 2017

Plus de 500 génomes du ZIKV ont été rapportés chez l'homme mais seuls 29 ont été complètement séquencés. Une étude phylogénétique a permis de les regrouper en 2 souches majeures : une souche

africaine et une souche asiatique responsable de la pandémie⁽¹⁾. Le ZIKV est un virus à ARN simple brin positif enveloppé, de 50 nanomètres de diamètre, de forme icosaédrique. Il contient un génome constitué d'environ 10 807 paires de bases. La partie codante (ORF) de 10 272 nucléotides code pour une polyprotéine de 3 423 acides aminés codant pour 3 protéines principales : une protéine de membrane (prM), une protéine d'enveloppe (E) et une protéine de capsid (C), ainsi que de 7 protéines non structurales (NS1 à NS5) (figure t-2). Sur la protéine E en position 154 se trouve un site de glycosylation qui pourrait expliquer une partie de la virulence du virus⁽²⁾.

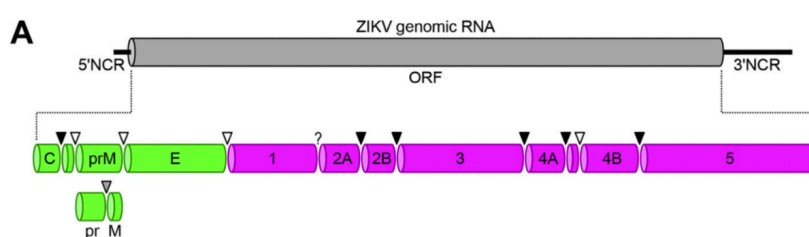


Figure t-2 : Structure virale du virus Zika d'après Song, B-H, et al. 2017

Écologie : Réservoir / Hôte / Vecteurs

Le réservoir du ZIKV est constitué par de nombreux animaux vertébrés selvatiques. Il est transmis à l'homme par la piqûre de la femelle des moustiques du genre *Aedes* ou moustique « tigre » (*Aedes albopictus* et *Aedes aegypti*) (figure t-3). Chez l'Homme, la transmission peut être verticale de la mère à l'enfant, par passage de la barrière placentaire, ou horizontale par voie sexuelle⁽³⁾ ou par transfusion sanguine. Cette transmission horizontale et verticale, par voie sexuelle, n'a pas été décrite pour d'autres flavivirus.

Manifestations cliniques chez l'homme

Le Zika est défini cliniquement par l'association des signes d'une éruption cutanée (classiquement maculo-papuleuse et prurigineuse) associée à au moins 2 signes parmi : hyperthermie modérée (généralement à 38,5°C), une conjonctivite non purulente, des arthralgies, des myalgies ou des

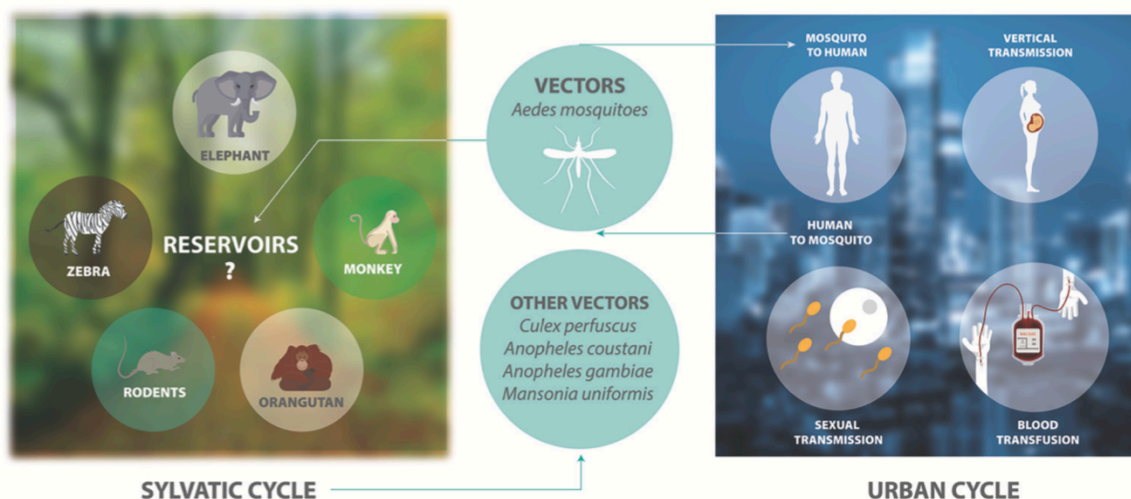


Figure t-3 : Cycle du virus Zika : Cycle sylvatique (forêt) et urbain d'après Acosta-Ampudia Y et al. 2018

oedèmes articulaires⁽⁴⁾. Dans plus de 50% des cas l'infection est asymptomatique. Les premiers symptômes apparaissent après une incubation de 4 à 8 jours et durent en moyenne une semaine.

Le Zika peut se compliquer lorsqu'il est contracté durant la grossesse, d'une embryo-foetopathie. Ainsi dans la population antillaise il a été montré sur une cohorte de 546 femmes enceintes infectées par le ZIKV lors de leur grossesse que sur les 555 foetus, 7% avaient une malformation foetale lié au virus (atteinte neurologique et/ou oculaire). Ce risque était plus important en cas de contact avec le virus lors du premier trimestre (12,7%). Les cas de microcéphalie concernaient 5,8% des nouveaux nés⁽⁵⁾.

En dehors de la période néonatale, des atteintes neurologiques ont été rapportées chez l'adulte. Des syndromes de Guillain-Barré ont été décrits au cours des différentes épidémies du virus à travers le monde. Le lien entre les SGB et le ZIKV a été établi dès 2016, tout d'abord en Polynésie puis confirmé en Amérique du Sud lors de 2 études cas-témoins⁽⁶⁻⁷⁾. D'autres flavivirus tels que le DENV, le WNV sont susceptibles de déclencher des SGB⁽⁸⁻⁹⁾. Le risque de déclencher un SGB post-ZIKV a été évalué entre 2 à 3 cas pour 10 000 infections⁽¹⁰⁾. Ce chiffre est semblable à celui observé

avec l'infection par le *Campylobacter Jejuni*, cause classique de SGB⁽¹¹⁾. D'autres manifestations neurologiques du Zika ont été rapportées avec notamment des méningo-encéphalites, des encéphalo-myélites et des myélites. Leur fréquence est mal estimée. Néanmoins il a été montré récemment une augmentation d'incidence des encéphalites lors de l'épidémie de ZIKV aux Antilles⁽¹²⁾.

Diagnostic biologique

Sur le plan biologique la cinétique est variable en fonction des individus, le virus est généralement détectable dans le sang dès J0 jusque J7. Il existe une excrétion prolongée dans les urines durant une période pouvant atteindre 3 semaines et dans le liquide séminal pendant plusieurs mois⁽¹³⁻¹⁴⁾. La cinétique de la charge virale dans le liquide cérébro-rachidien (LCR) n'a pas été étudiée. La méthode la plus fiable de détection virale reste la détection directe du virus par RT-PCR dans le sang, les urines, les sécrétions génitales mais aussi la salive ou le LCR. La sérologie en ELISA permet de détecter les anticorps dirigés contre le ZIKV. La production d'IgM intervient dès le 5ème jour et décroît à partir du 20ème jour. La production d'IgG est plus tardive. La difficulté principale de la sérologie ZIKV est la réaction croisée qu'elle peut avoir avec les anticorps du DENV, ce qui nécessite la mise en place de test de réduction-neutralisation en plaque notamment⁽¹⁵⁾.

Physiopathologie - Mécanismes neuro-infectieux

Sur le plan physiopathologique, le ZIKV est injecté dans la peau et le sang par la femelle *Aedes*, il va alors gagner les cellules de la peau (fibroblastes, kératinocytes et cellules dendritiques). Il va ensuite diffuser vers les ganglions lymphatiques régionaux, puis se disséminer dans l'organisme par voie lymphatique et/ou sanguine pour atteindre différents organes cibles tel que le système nerveux ou le placenta chez les femmes enceintes. Les récepteurs cellulaires permettant la fixation du ZIKV *in vivo* ne sont pas connus, mais *in vitro* il a été montré un lien avec les récepteurs *DC-SIGN*, *Tiam*

1, *Tiam 4* et des récepteurs de la famille des tyrosines kinase : *Tyro3* et *Axl*⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Les atteintes du système nerveux peuvent être expliquées par 3 mécanismes principaux :

1. Un mécanisme direct par action « propre » de l'agent infectieux. Pour comprendre les mécanismes d'action d'un agent pathogène dans le système nerveux il faut s'intéresser à 3 phénomènes : La neuroinvasion (en lien avec sa capacité à pénétrer le système nerveux via le passage notamment de la barrière hémato-encéphalique) ; le neurotropisme (qui constitue la capacité de réplication, sélective ou non, du virus au sein des 4 cellules principales constitutives du tissu cérébral : le neurone, l'oligodendrocyte, l'astrocyte et les cellules microgliales) ; la neurovirulence qui correspond à sa capacité à provoquer dans la ou les cellules infectées des lésions tissulaires spécifiques⁽¹⁸⁾. La neuroinvasion n'a pas été spécifiquement étudiée pour le ZIKV, elle serait faible chez l'adulte car peu de patients développent des complications après inoculation du ZIKV dans le sang chez l'homme ou l'animal⁽¹⁹⁾. Le neurotropisme du ZIKV est important et très bien décrit, en effet l'injection du ZIKV dans le système nerveux provoque des complications sévères⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Le virus est capable de se répliquer préférentiellement au niveau des cellules progénitrices du SNC (NPCs) et des cellules corticales déclenchant leur apoptose et ralentissant leur croissance, expliquant en partie les microcéphalies⁽²¹⁻²²⁾, de la même manière une réplication préférentielle au niveau des astrocytes a été décrite⁽²³⁾. Enfin le ZIKV peut être retrouvé *in vivo* dans de nombreuses structures du système nerveux périphérique tel que les ganglions postérieurs de la moelle et les neurones du tube digestif⁽²⁴⁾. Les facteurs de la neurovirulence du ZIKV sont plus inconstants et moins bien connus. Ils feraient intervenir des facteurs de virulence propre à la souche virale mais également d'importants facteurs liés à l'hôte. Ainsi, la souche virale la plus agressive pour le système nerveux *in vivo* et *in vitro* chez l'animal est la souche Africaine⁽²⁵⁾ alors que chez l'Homme seule la souche Asiatique s'est

révélé provoquer des complications neurologiques sévères⁽²⁶⁾.

2. Un mécanisme indirect, par la formation d'auto-anticorps. En effet, le ZIKV possède au même titre que de nombreux agents infectieux des mimétismes de composition et de forme avec certaines molécules du soi, ce qui engendrerait la production d'auto-anticorps dirigés contre certaines structures du système nerveux. Au niveau périphérique il a été démontré des similitudes avec de nombreux glycolipides « enrichis » et avec les molécules gangliosides présents sur les membranes des cellules de Schwann⁽²⁷⁻²⁸⁾. Les anticorps produit par mimétisme, notamment les anti-GD3, seraient à l'origine des complications de type syndrome de Guillain-Barré^(29-30, 63). D'autres auto-anticorps pourraient être à l'origine des encéphalo-myélites aiguës disséminées (ADEM) décrites dans le Zika⁽³⁰⁾.
3. Enfin, une stimulation antigénique non spécifique pourrait aggraver une pathologie auto-immune (pré-existante ou latente) telle qu'une myasthénie, une encéphalite auto-immune ou des pathologies du spectre des neuromyérites optiques (NMO), fréquente sous nos latitudes⁽³¹⁾. Le Zika peut alors se manifester comme une poussée d'une de ces maladies.

Contexte épidémiologique aux Antilles françaises en 2016

Le virus a atteint l'arc antillais plusieurs mois après le continent Sud-Américain. Le premier patient a été détecté positif pour le virus le 18 Décembre 2015 en Martinique et le 15 Janvier 2016 en Guadeloupe⁽³²⁾. Ces deux régions comportaient, d'après les données comparatives des recensements de l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) entre 2017 et 2012 une population de 372 594 habitants (-15 770 hab) pour la Martinique et 390 253 (-13 060 hab) pour la Guadeloupe. L'épidémie de ZIKV est déclarée le 20 janvier 2016, soit 7 semaines après l'émergence en Martinique et le 29 Avril 2016 soit 15 semaines après le premier cas en Guadeloupe.

Le nombre de cas confirmés (RT-PCR positive) par le réseau de médecins sentinelles au pic de l'épidémie a été de 1850 cas en Martinique la 3ème semaine de Mars et de 2760 cas en Guadeloupe, la première semaine de juin. L'incidence des personnes symptomatiques dans la population a été calculée à 28 % en Martinique et à 23 % en Guadeloupe⁽³³⁾, 80-85% des patients n'ayant probablement pas consulté du fait de symptômes « mineurs ». Il a été démontré secondairement que le nombre de cas asymptomatiques serait de 45% dans la population étudiée⁽³³⁾. L'épidémie s'est achevée en septembre 2016 avec une durée de 32 semaines en Martinique et 22 semaines en Guadeloupe. Une étude sur les donneurs de sang a permis d'évaluer la séroprévalence dans la population cible à la fin de l'épidémie, à 55% en Martinique et de 45% en Guadeloupe⁽³³⁾.

MATERIEL ET METHODE

Nous avons mené une étude observationnelle épidémiologique descriptive au CHU de Pointe-à-Pitre (Guadeloupe) et au CHU de Fort de France (Martinique) durant l'épidémie de Zika aux Antilles françaises entre le 6 Janvier et le 13 Septembre 2016. L'objectif de cette étude était de décrire les différentes complications neurologiques du Zika, de définir leur fréquence relative et de dégager des facteurs prédictifs de gravité à court terme et de handicap à long terme.

Pour cette étude, j'ai participé à l'examen des patients atteints d'affections neurologiques en lien avec le ZIKV, à la saisie, à l'analyse et à l'interprétation des données statistiques. J'ai également assuré le suivi des patients en Guadeloupe durant cette période. J'ai participé à l'écriture de cet article.

Long-term outcome in neuroZika

When biological diagnosis matters

Annie Lannuzel, MD, PhD, Jean-Louis Fergé, MD,* Quentin Lobjois, MB,* Aissatou Signate, MD, Benoit Rozé, MD, Benoit Tressières, MSc, Yoann Madec, PhD, Pascale Poullain, MD, Cécile Herrmann, MD, Fatiha Najioullah, PhD, Eavan McGovern, MD, Anne-Charlotte Savidan, MD, Ruddy Valentino, MD, Sébastien Breurec, PhD, Raymond Césaire, MD, PhD, Etienne Hirsch, PhD, Pierre-Marie Lledo, PhD, Guillaume Thiery, MD, André Cabié, MD, PhD,‡ Françoise Lazarini, PhD,‡ and Emmanuel Roze, MD, PhD‡

Correspondence

Dr. Lannuzel
annie.lannuzel@
chu-guadeloupe.fr

Neurology® 2019;92:e1-e15. doi:10.1212/WNL.0000000000007536

Abstract

Objective

To characterize the full spectrum, relative frequency, and prognosis of the neurologic manifestations in Zika virus (ZIKV) postnatal infection.

Methods

We conducted an observational study in consecutive ZIKV-infected patients presenting with neurologic manifestations during the French West Indies 2016 outbreak.

Results

Eighty-seven patients, including 6 children, were enrolled. Ninety-five percent of all cases required hospitalization. Guillain-Barré syndrome was the most frequent manifestation (46.0%) followed by encephalitis or encephalomyelitis (20.7%), isolated single or multiple cranial nerve palsies (9.2%), other peripheral manifestations (6.9%), and stroke (1.1%). Fourteen patients (16.1%), including one child, developed a mixed disorder involving both the central and peripheral nervous system. Mechanical ventilation was required in 21 cases, all of whom had ZIKV RNA in at least one biological fluid. Two adult patients died due to neuroZika. Clinical follow-up (median 14 months; interquartile range, 13–17 months) was available for 76 patients. Residual disability (modified Rankin Scale score ≥ 2) was identified in 19 (25.0%) patients; in 6 cases (7.9%), disability was severe (modified Rankin Scale score ≥ 4). Among patients with ZIKV RNA detected in one biological fluid, the risk of residual disability or death was higher (odds ratio 9.19; confidence interval 1.12–75.22; $p = 0.039$).

Conclusions

NeuroZika spectrum represents a heterogeneous group of clinical neurologic manifestations. During an outbreak, clinicians should consider neuroZika in patients presenting with cranial nerve palsies and a mixed neurologic disorder. Long-term sequelae are frequent in NeuroZika. ZIKV reverse-transcription PCR status at admission can inform prognosis and should therefore be taken into consideration in the management of hospitalized patients.

*Drs. Lobjois and Fergé contributed equally to this article as co-second authors.

‡Drs. Cabié, Lazarini, and Roze contributed equally to this article as co-last authors.

From the Service de Neurologie (A.L., Q.L.), Service de Radiologie (P.P.), Laboratoire de Microbiologie Clinique et Environnementale (C.H., S.B.), and Service de Réanimation (G.T.), Centre Hospitalier Universitaire de la Guadeloupe, Institut Pasteur de Guadeloupe (S.B.), Faculté de Médecine (A.L., Q.L., R.C., G.T., S.B., A.C.), Equipe d'accueil 4537 (F.N., R.C., A.C.), Université des Antilles; Faculté de Médecine de Sorbonne Université (A.L., E.H., E.R.), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U 1127, CNRS, Unité Mixte de Recherche 7225, Institut du Cerveau et de la Moelle Épinrière, ICM, Paris; Service de Réanimation (J.-L.F., A.-C.S., R.V.), Service de Neurologie (A.S.), Service de Maladies Infectieuses et Tropicales (A.C., B.R.), and Laboratoire de Virologie (R.C., F.N.), Centre Hospitalier Universitaire de la Martinique (A.C.); Inserm CIC 1424 (B.T., A.C.), Centre d'Investigation Clinique Antilles Guyane; Emerging Diseases Epidemiology Unit (Y.M.), Institut Pasteur; Département de Neurologie (E.M., E.R.), AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière; and Institut Pasteur, Perception and Memory Unit (P.-M.L., F.L.), Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 3571, Paris, France.

Go to Neurology.org/N for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

Glossary

ADEM = acute disseminated encephalomyelitis; **AIDP** = acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; **CI** = confidence interval; **GBS** = Guillain-Barré syndrome; **GDS** = Guillain-Barré Disability Scale; **HR** = hazard ratio; **ICU** = intensive care unit; **IgG** = immunoglobulin G; **IgM** = immunoglobulin M; **IGOS** = International GBS Outcome Study; **IQR** = interquartile range; **IVIg** = IV immunoglobulin; **mRS** = modified Rankin Scale; **PAHO** = Pan American Health Organization; **PNS** = peripheral nervous system; **PRNT** = plaque reduction neutralization test; **RT-PCR** = reverse transcription PCR; **ZIKV** = Zika virus.

Zika virus (ZIKV) is a flavivirus transmitted to humans by *Aedes* genus mosquitoes. Since the first epidemic in 2007 in Yap Island, ZIKV has spread to Polynesia, South America, and the Caribbean.¹ In 2016, an epidemic in the French Caribbean islands of Guadeloupe and Martinique resulted in 66,600 people seeking medical attention with clinical manifestations of ZIKV infection. Reported neurologic manifestations of postnatal ZIKV infection following the French Polynesian epidemic in 2013/2014 include Guillain-Barré syndrome (GBS) in adults²⁻⁷ and children.⁸ Other reported neurologic manifestations include myelitis,⁹⁻¹¹ encephalitis,^{10,12} meningo-encephalitis,¹³ sensory polyneuropathy,¹⁴ acute polyneuritis,¹⁵ sensory neuronopathy,¹⁶ and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.¹⁰ These studies were mostly limited to hospitalized adult patients and principally focused on GBS²⁻⁷ or acute neuroinflammatory diseases.¹⁰ Furthermore, biological evidence of ZIKV infection was inconsistently reported, with an absence of long-term prognostication.

To report the full spectrum and prognosis of neuroZika, and to identify predictors of poor outcome, we conducted a large population-based observational study during the French West Indies 2016 outbreak.

Methods

Patients and study design

We included all patients seen at the University Hospitals of Guadeloupe and Martinique between January 6 and September 13, 2016, with recent neurologic manifestations and documented ZIKV infection. As previously defined by the Pan American Health Organization (PAHO) and the WHO,¹⁷ patients were considered to have confirmed ZIKV recent infection in the presence of (1) detection of viral genome in urine, plasma, or CSF samples or (2) detection of immunoglobulin M (IgM) for ZIKV and plaque reduction neutralization test (PRNT) positive for ZIKV or probable recent ZIKV infection in the presence of ZIKV IgM and no dengue IgM or suspected recent ZIKV infection within the previous month of a clinical picture consistent with ZIKV infection that we call typical ZIKV symptoms (rash with 2 or more of the following signs or symptoms: fever, arthralgia, myalgia, conjunctivitis, or edema). Patients with positive immunoglobulin G (IgG) detection for ZIKV but infectious manifestations that did not fulfill the criteria defined by the PAHO organization or positive IgG but no consistent infectious symptoms or

suspected recent infection without ZIKV IgG were excluded. Historic, clinical, biologic, neurophysiologic, and neuro-radiologic data were collected during the hospital stay. The acute phase has partly been described in previous publications for 2 patients with neurologic manifestations due to ZIKV infection from Guadeloupe (1 with myelitis,⁹ 1 stroke¹⁸) and for 23 patients from Martinique (2 patients with encephalopathy¹⁹ and 21 patients with GBS,⁵ including 2 patients previously described as case reports²⁰).

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents

The local institutional review board (EREGIN, University Hospital of Guadeloupe, approval number: A11_05_07_16_ZIKA) reviewed and approved the study protocol. The study was classified as an observational study according to the rules of the French regulation. As the local ethical committee did not require written consent for this observational study, oral informed consent was obtained from all participants after providing them written explanations, and the study was performed according to the approved protocol.

Diagnosis of ZIKV infection

At admission, a diagnosis was made using reverse transcription PCR (RT-PCR, RealStar Zika Virus RT-PCR Kit 1.0; Altona Diagnostics, Hamburg, Germany) of CSF, plasma, and urine samples. Serologic testing for ZIKV and dengue virus was also performed (ELISA anti-Zika Virus IgM and IgG, Euroimmun, Germany; ELISA anti dengue virus IgM and IgG ELIT kit; Eurobio, Germany). In equivocal cases, when ZIKV RT-PCR was negative and dengue IgM antibodies were detected, the presence of neutralizing antibodies was assessed using PRNT⁵ to avoid false-positive results due to cross-reactivity (done by National Reference Center for Arboviruses, Institut Pasteur de Cayenne, French Guyana, or by National Reference Center for Arboviruses, Marseille, France). In addition, for patients in Martinique, RT-PCR testing for dengue virus (Simplexa dengue RT-PCR assay; DiaSorin Molecular, Cypress, CA) and chikungunya (Real-Star Chikungunya RT-PCR Kit 1.0; Altona Diagnostics) was performed on plasma at admission.

Neurologic investigations

All patients had a detailed standardized neurologic examination performed by a certified neurologist. Neurologic manifestations were classified as either involving the peripheral nervous system (PNS) only or CNS only or involving both PNS and CNS (mixed disorders). A diagnosis of GBS was

made using international Brighton criteria.²¹ Patients with encephalitis or acute myelitis were diagnosed according to consensus criteria.^{22,23} The severity of disability was graded using (1) modified Rankin Scale (mRS)³ in all patients and (2) Medical Research Council score²⁴ and Guillain-Barré Disability Scale (GDS)²⁵ in patients with GBS.

Patients with clinical evidence of PNS involvement underwent EMG during the initial hospital stay. Compound muscle action potential amplitude and duration, distal motor latency, and motor nerve conduction velocity in tibial, peroneal, median, and ulnar nerve were measured. We tested for temporal dispersion and conduction block. Sensory conduction velocities and amplitude of sensory nerve action potential were measured with surface electrodes, using antidromic techniques. Absent or blocked F responses and F-wave latency were also evaluated.

Neurophysiologic criteria were used to diagnose GBS and its variants.²⁶ MRI were performed using a neuro-optimized 1.5T scanner (Philips Brilliance, Best, the Netherlands). 3D T1, 3D fluid-attenuated inversion recovery, and 3D T1 gadolinium and axial T2 sequences were acquired for brain MRI. Sagittal T1, short time inversion recovery, and T1 gadolinium sequences were acquired for MRI of the spinal cord.

Investigations and assessments performed at the initial consultation were repeated at follow-up visits from 8 months after the onset of neuroZika. For patients with GBS, the Overall Neuropathy Limitations Scale²⁷ was also performed.

Statistical analysis

Quantitative variables were summarized as median with interquartile range (IQR) and compared across groups using Mann-Whitney nonparametric test. Categorical data were expressed as percentages and compared between groups using χ^2 test or Fisher exact test, depending on the sample size. Cox models were used to identify factors associated with the need for mechanical ventilation during hospitalization. The survival period was calculated from the date of admission to the date of mechanical ventilation or of discharge from hospital. Logistic regression model was used to identify factors associated with long-term residual disability (mRS \geq 2) or death due to neuroZika. In both analyses, factors investigated were the general characteristics and the clinical or biological data related to dengue and ZIKV infection, mRS at admission, and neurologic symptoms. For the presence of long-term residual disability or death due to neuroZika, the duration of hospital stay and the need for mechanical ventilation during hospitalization were added. In patients with GBS, we also analyzed the GDS. Statistical analyses were performed using SPSS (v. 21, IBM SPSS Statistics, Chicago, IL); significance was considered at the 5% level.

Data availability statement

In each participating center (Martinique and Guadeloupe), data collection was carried out by simple input into an

electronic case report form implemented under Ennov Clinical (Clinical Data Management System). Some data will be made available from the corresponding author, upon reasonable request. The data are not publicly available because they contain information that could compromise the privacy of our patients.

Results

In 2016, 87 patients with ZIKV postnatal recent infection presented to hospital in Guadeloupe and Martinique with neurologic manifestations (figure 1A). According to the PAHO criteria, 65 cases were confirmed ZIKV infection. Eleven cases were probable ZIKV infection. Eleven cases were suspected ZIKV infection and also had ZIKV IgG.

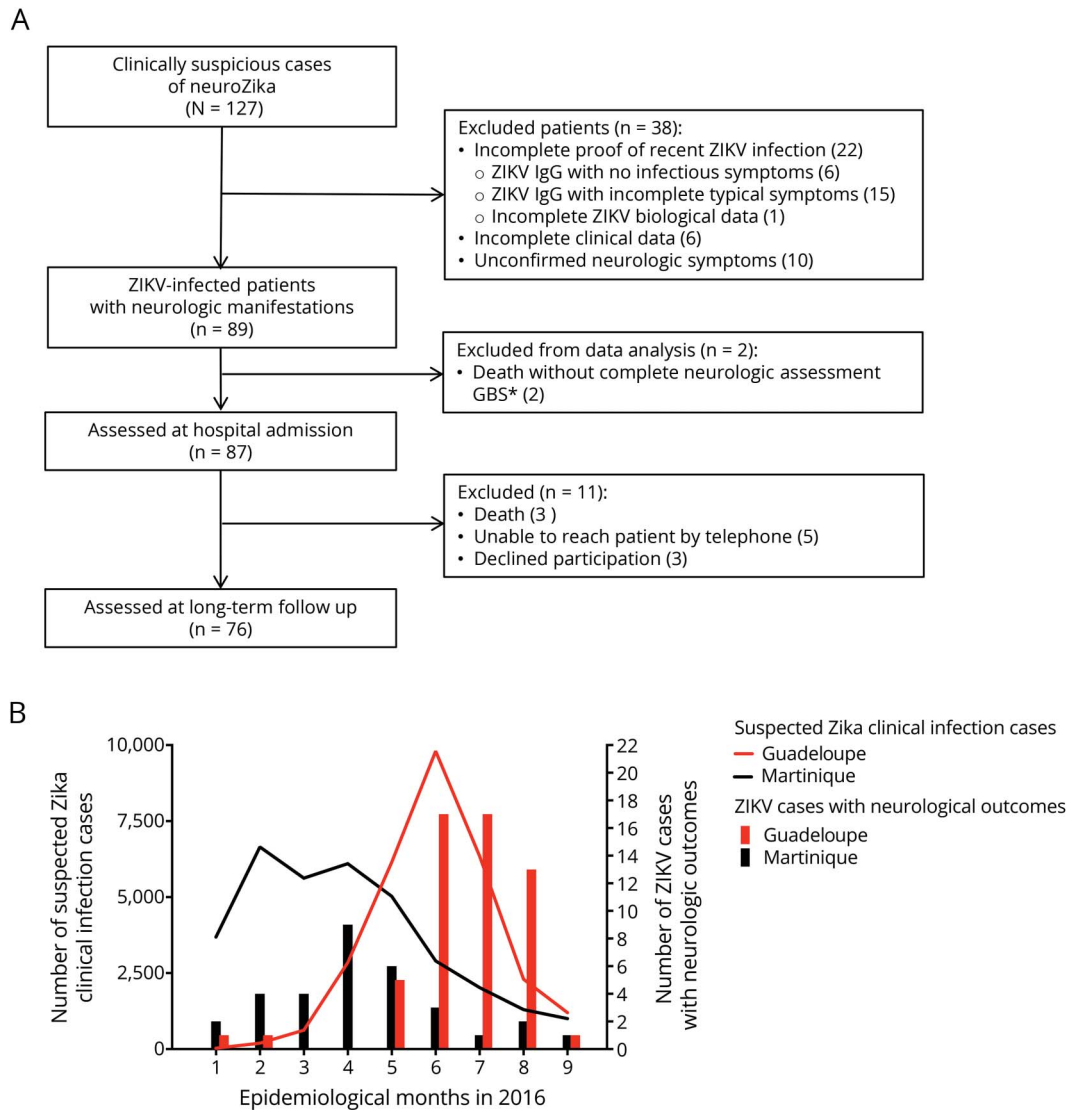
The majority of these 87 cases were diagnosed between March and June in Martinique (22 cases out of 32), and between June and August in Guadeloupe (47 cases out of 55) (figure 1B). The distribution of ZIKV cases with neurologic manifestations fits the epidemic curve of each island (figure 1B). ZIKV RNA was detected in at least one biological fluid (plasma, urine, or CSF) in the majority of cases (64 cases out of 87, 73.6%, table 1 and table S1, doi.org/10.5061/dryad.35q1p98). Of the 23 patients with no evidence of ZIKV RNA, plasma IgM for ZIKV was detected in 12 (13.8%). Finally, plasma ZIKV IgG was found in the last 11 cases, who had ZIKV typical symptoms within the previous month but with no evidence of ZIKV RNA or IgM (12.6%). Chikungunya RT-PCR was negative in the plasma of patients from Martinique (performed in 31 of 32 patients) where co-circulation was low (only one confirmed case over the study period). Testing was not performed in Guadeloupe during this period due to the absence of chikungunya virus circulation. Finally, of the 87 ZIKV-infected patients with neurologic manifestation, nearly all (92.5%) presented with plasma IgG for dengue virus consistent with a history of dengue infection (table S2, doi.org/10.5061/dryad.35q1p98). Dengue RT-PCR was negative in the plasma of patients from Martinique (performed in 31 of 32 patients).

Patients' characteristics at hospital admission

Patients, 51% of whom were male (n = 44), had a median age of 54 years (IQR 38–66, table 1). Ninety-three percent (n = 83) required hospitalization (table 1), 6 of whom (6.9%) were children aged 10 months to 16 years (table S3, doi.org/10.5061/dryad.35q1p98). Fifty-four patients (62.1%) had PNS involvement (GBS, cranial nerve palsy, or other peripheral disorders). Nineteen (21.8%) patients had CNS involvement (encephalitis, myelitis, encephalomyelitis, or stroke). Fourteen (16.1%) patients had a mixed disorder.

Patients with ZIKV infection confirmed by RT-PCR (73.6%) presented earlier to hospital after onset of neurologic signs (median of 2 days, IQR 1–4 [table 1]; compared to 4 days, IQR 2–9, in others; $p = 0.008$). This finding is consistent with

Figure 1 Enrollment and outcome in the neuroZika study performed in the French territories of Martinique and Guadeloupe



(A) Flow chart of the selection process. *Cases described in Rozé et al.⁵ GBS = Guillain-Barré syndrome; IgG = immunoglobulin G. (B) Monthly cases of patients with suspected Zika virus (ZIKV) clinical infection consulting general practitioners and ZIKV patients with neurologic manifestations in Guadeloupe and Martinique between January and September 2016.

the relatively short time period for ZIKV RNA clearance in body fluids after symptom onset (maximum 14 days).^{28–30} Patients with positive ZIKV RT-PCR in urine or in any fluid (plasma, urine, CSF) presented with more severe disability as assessed by mRS (positive ZIKV RT-PCR: urine: $p = 0.027$; any fluid: $p = 0.016$; table S1, doi.org/10.5061/dryad.35q1p98). ZIKV genome was detected in the CSF of 5 patients (26.3%) with CNS involvement (encephalitis), 3 patients (5.6%) with PNS involvement (1 with GBS and 2 with other peripheral disorders), and 1 (7.1%) with a mixed disorder (table 1).

PNS involvement

GBS was diagnosed in 40 (74.1%) of the 54 patients with PNS involvement, of whom 28 (70.0%) had a Brighton

level 1, 4 had a Brighton level 2, 1 had a Brighton level 3, and 7 had a Brighton level 4. Twenty-one of these patients were graded as severe (GDS and mRS ≥ 4): wheelchair-bound or bedridden at the time of examination (table 1 and table S4, doi.org/10.5061/dryad.35q1p98). All patients with GBS received IV immunoglobulin (IVIg) at a median of 4 days (IQR 2–7) following onset of neurologic symptoms (table 1). Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP) was the most frequent neurophysiologic diagnosis (table S5, doi.org/10.5061/dryad.35q1p98). Among the 12 patients who had MRI (2 brain MRI, 3 spinal MRI, 7 both), 5 had enhancement of the facial nerve (figure 2I), and 4 had enhancement of the lumbar roots post contrast injection (figure 2J).

Table 1 Characteristics and management of patients presenting with recent Zika virus (ZIKV) infection and acute neurologic manifestations

	Total	PNS involvement			CNS involvement		
		GBS	Cranial nerve palsy	Other peripheral disorders	Encephalitis-myelitis	Stroke	Mixed disorder
N	87 (100.0)	40 (46.0)	8 (9.2)	6 (6.9)	18 (20.7)	1 (1.1)	14 (16.1)
Inclusion							
Male	44 (50.6)	23 (57.5)	3 (37.5)	2 (33.3)	10 (55.6)	1 (100.0)	5 (35.7)
Age, y, median (IQR)	54 (38–66)	58 (48–69)	41 (37–46)	41 (29–59)	49 (31–56)	0	58 (47–69)
Children (≤16 y)	6 (6.9)	2 (5.0)	—	—	2 (11.1)	1 (100.0)	1 (7.1)
Diabetes mellitus	13 (14.9)	9 (22.5)	—	1 (16.7)	1 (5.6)	—	2 (14.3)
No viral symptoms	12 (13.8)	12 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ZIKV typical symptoms^a	42 (48.3)	17 (42.5)	5 (62.5)	4 (66.7)	10 (55.6)	1 (100.0)	5 (35.7)
ZIKV diagnosis, positive RT-PCR^b	64/87 (73.6)	26 (65.0)	5 (62.5)	4 (66.7)	15 (83.3)	1 (100.0)	13 (92.9)
Plasma	12/85 (14.1)	2/40 (5.0)	1/8 (12.5)	1/5 (20.0)	4/17 (23.5)	1/1 (100.0)	3/14 (21.4)
Urine	58/83 (69.9)	25/40 (62.5)	4/7 (57.1)	4/6 (66.7)	14/17 (82.4)	0/1 (0.0)	11/12 (91.7)
CSF	9/83 (10.8)	1/39 (2.6)	0/7 (0.0)	2/5 (40.0)	5/18 (27.8)	0/1 (0.0)	1/13 (7.7)
Positive IgM in plasma^c	12 (13.8)	6 (15.0)	3 (37.5)	1 (16.7)	1 (5.6)	—	1 (7.1)
Positive IgG + typical symptoms^d	11 (12.6)	8 (20.0)	—	1 (16.7)	2 (11.1)	—	—
Time between viral symptoms and neurologic manifestations, d, median^e (IQR)	5 (2–8)	6 (4–8)	3 (2–25)	3 (1–6)	4 (1–6)	6	6 (2–8)
Time between neurologic manifestations and admission (d) median (IQR)	3 (1–5)	3 (2–6)	3 (1–10)	2 (2–2)	1 (0–3)	0	3 (0–4)
In ZIKV, positive RT-PCR	2 (1–4)	3 (2–5)	3 (3–8)	2 (1–3)	1 (0–2)	0	2 (0–3)
Time between viral symptoms and sample collections, d, median (IQR)	8 (5–12)	9 (5–14)	11 (8–27)	5 (4–7)	7 (1–10)	6	8 (6–13)
In ZIKV, positive RT-PCR	7 (4–11)	8 (4–12)	11 (6–28)	5 (4–7)	6 (1–10)	6	13 (7–25)
Modified mRS score							
1	19 (21.8)	3 (7.5)	7 (87.5)	5 (83.3)	3 (16.7)	—	1 (7.1)
2–3	29 (33.3)	11 (27.5)	1 (12.5)	1 (16.7)	10 (55.6)	—	6 (42.9)
4–5	39 (44.8)	26 (65.0)	—	—	5 (27.8)	1 (100.0)	7 (50.0)
Hospitalization							
Children	6	2	—	—	2	1	1
IV immunoglobulin treatment	59 (67.8)	40 (100.0)	2 (25.0)	1 (16.7)	4 (22.2)	—	12 (85.7)
Corticosteroids treatment	20 (23.0)	4 (10.0)	5 (62.5)	1 (16.7)	5 (27.8)	—	5 (35.7)
Admission in ICU							
Children	2	1	—	—	1	—	—
Duration of stay in ICU, d, median (IQR)	10 (7–26)	13 (7–21)	—	—	10 (5–30)	—	9 (5–46)
Death during stay in ICU							
Children	0	—	—	—	—	—	1 (7.1)

Continued

Table 1 Characteristics and management of patients presenting with recent Zika virus (ZIKV) infection and acute neurologic manifestations (*continued*)

	Total	PNS involvement			CNS involvement		
		GBS	Cranial nerve palsy	Other peripheral disorders	Encephalitis-myelitis	Stroke	Mixed disorder
Mechanical ventilation	21 (24.1)	15 (37.5)	—	—	4 (22.2)	—	2 (14.3)
Children	1				1		
Duration of mechanical ventilation, d, median (IQR)	9 (6–20)	9 (6–19)	—	—	14 (3–26)	—	33 (2–64)
Outcomes	79 (90.8)	35 (87.5)	7 (87.5)	6 (100.0)	17 (94.5)	1 (100.0)	13 (92.8)
Children	6	2			2	1	1
Admission in rehabilitation center	42 (52.5)	25 (69.4)	—	—	6 (37.5)	—	11 (84.6)
Children	2	1					1
Duration of stay in rehabilitation center, d, median (IQR)	47 (31–80)	53 (32–83)	—	—	80 (57–174)	—	44 (28–47)
Duration of work incapacity, d, median (IQR)	42 (0–92)	57 (35–90)	0 (0–92)	—	30 (15–65)	—	149 (99–590)

Abbreviations: GBS = Guillain-Barré syndrome; ICU = intensive care unit; IgG = immunoglobulin G; IgM = immunoglobulin M; IQR = interquartile range; mRS = modified Rankin Scale; PNS = peripheral nervous system; RT-PCR = reverse transcription PCR.

When not specified, results are n (%).

^a Rash with 2 or more of the following signs or symptoms: fever, arthralgia, myalgia, conjunctivitis, or edema.

^b RT-PCR-positive for ZIKV in urine, plasma, or CSF.

^c Negative RT-PCR for ZIKV in urine, plasma, and CSF and detection of IgM for ZIKV in plasma.

^d Negative RT-PCR for ZIKV in urine, plasma, and CSF and detection of IgG for ZIKV in plasma without detection of IgM for ZIKV in plasma.

^e Identical to the time from onset of viral symptoms and the collection of samples.

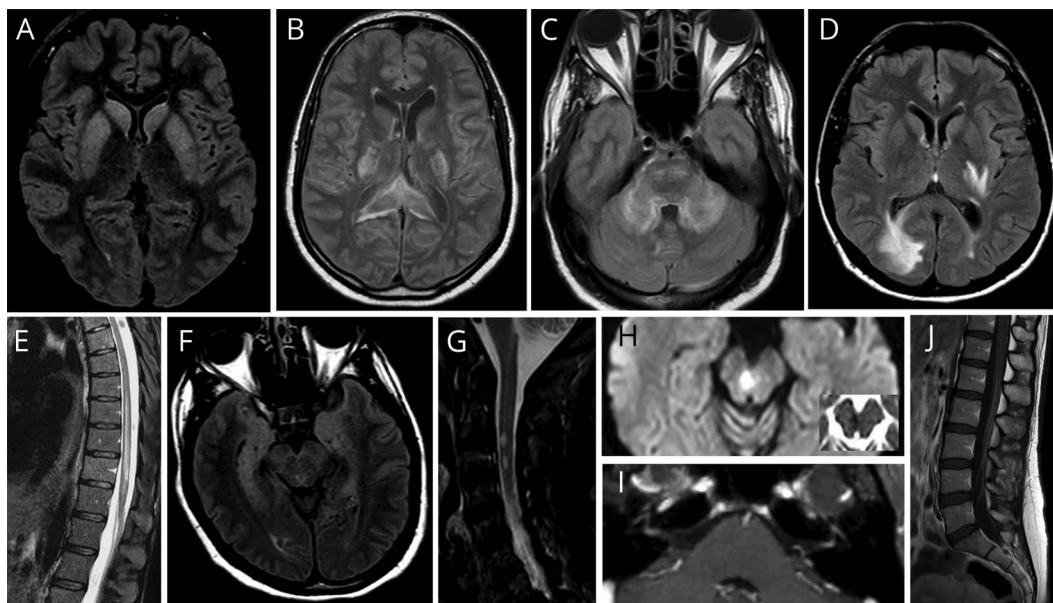
Two other types of PNS manifestations were observed in adults:

1. Cranial nerve palsies were identified in 8 patients at a median of 3 days (IQR 2–25) post infectious symptoms (table 1): isolated unilateral (n = 3) or bilateral (n = 1) facial palsy or multiple cranial nerve palsy (n = 4). Enhancement of the facial nerve was observed on MRI brain in 2 patients who had an MRI. Multiple cranial nerve palsies (n = 4) involved the facial and vestibulocochlear cranial nerve (hypoacusis in one case and vestibular syndrome in another). One patient developed facial hypoesthesia associated with vertigo, hypoacusis and dysphagia related to bilateral glossopharyngeal, vagus, and accessory cranial nerve palsies; another had an ocular motor nerve palsy with involvement of the oculomotor and trochlear cranial nerve.
2. Six patients developed unclassified peripheral manifestations characterized by paresthesia (6/6), neurogenic pain (4/6), dysautonomia (2/6), areflexia (2/6), and hypopallesthesia/ataxia (2/6) without muscular weakness (table S4, doi.org/10.5061/dryad.35q1p98) at a median of 3 (IQR 1–6) days following the infectious symptoms (table 1). The functional consequence was mild, and usually consisted of proprioceptive ataxia and pain of the lower limbs. Electrophysiologic examination was normal in all patients as well as CSF analysis.

CNS involvement

Among the 19 patients with CNS involvement, encephalitis was observed in 13 adults and 2 children (5 and 16 years old), encephalomyelitis in 2, myelitis in 1, and stroke in 1. Clinical manifestations included cognitive dysfunction (aphasia, memory loss, frontal syndrome) (n = 9), confusion (n = 9), cranial nerve palsy (n = 6), seizures (n = 6, including 1 status epilepticus), motor weakness (n = 5), nuchal rigidity (n = 3), vestibular dysfunction (n = 2), cerebellar dysfunction (n = 2), unilateral visual loss (n = 2), hearing loss (n = 1), upper limb tremor (n = 1), and parkinsonism (n = 1) (table S4, doi.org/10.5061/dryad.35q1p98). Meningitis was identified in 12 patients (median leukocyte count of $62.5 \times 10^9/L$, IQR 24.5–175; range 8–380). In these cases, CSF was purely or predominantly lymphocytic (56%–100%; n = 5), or with a neutrophil polynuclear predominance (70%–91%; n = 5), and indeterminate in 2 cases with a leukocyte count at $8 \times 10^9/L$ and $9 \times 10^9/L$. Among the 19 patients with CNS involvement, MRI brain (n = 18) or MRI spine (n = 11) was performed during the first week after the onset of neurologic manifestations in patients. Among patients with encephalitis (n = 16), brain imaging was normal in 8 (50%). Brain lesions (T2 hyperintensities) were mainly asymmetric (n = 6), located in supratentorial regions: the frontal cortex (n = 4), the white matter (n = 4) (figure 2D), the striatum (figure 2A) (n = 3), and the hippocampic cortex (n = 1) (figure 2F). In one case, supratentorial lesions (figure 2B) were associated

Figure 2 MRI findings in encephalitis, encephalomyelitis, Guillain-Barré syndrome (GBS), and mixed central and peripheral disorder complicating infection by Zika virus (ZIKV)



(A) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging demonstrates symmetric bilateral striatal hyperintensities in a 16-year-old patient with encephalitis (headache, fever, and seizures). (B, C) Hyperintensities of corticospinal tracts and the splenium of the corpus callosum (B) and hyperintensity of the middle cerebellar peduncle and the pons (C) in a 53-year-old man with epileptic seizure and febrile coma Glasgow Coma Scale 4, neutrophil-predominant meningitis (180 leukocytes/mm³, 88% polynuclear leukocytes) with normal glycorrhachia, hyperproteinorrachia (117 mg/dL), and no oligoclonal bands; a stereotactic biopsy performed on day 37 in the corpus callosum revealed large macrophage infiltrates and a few perivascular lymphocytes, but no signs of vasculitis; ZIKV was not detected by real-time PCR in brain tissue. (D, E) MRI findings (FLAIR sequences) in acute encephalomyelitis with radiculitis in a 47-year-old woman (patient 12, table 2): (D) white matter FLAIR hyperintensity in the right temporo-occipital region, in the left lenticular and internal capsule, and (E) extensive T2 hyperintensity in the lower thoracic spinal cord. (F) Axial FLAIR in a 46-year-old woman with left hemiparesis shows bilateral hippocampal hyperintensities. (G, H) MRI findings in a 68-year-old woman with encephalomyelitis and radiculitis (patient 13, table 2) shows spotty hyperintensities in the cervical spinal cord in short time inversion recovery sequences and a centromesencephalic hyperintensity in diffusion-weighted imaging sequence was positive with a low apparent diffusion coefficient (vignette). (I, J) T1 sequences with gadolinium in two 35-year-old patients with GBS with facial diplegia showing (I) bilateral enhancement of the facial nerve and (J) regular and intense enhancement of the lumbar nerve roots.

with infratentorial involvement (figure 2C). Longitudinally extensive T2 hyperintensities were observed on spinal MRI in patients with myelitis or encephalomyelitis (n = 3) (figure 2E and figure S1A, doi.org/10.5061/dryad.35q1p98). In one patient with encephalomyelitis and optic neuritis, contrast enhancement of the right optic nerve was observed (figure S1D, doi.org/10.5061/dryad.35q1p98).

Mixed disorders

Fourteen patients presented mixed PNS and CNS disorders. Their detailed characteristics are provided in table 2.

Mechanical ventilation requirement as prognosis for severity

A total of 32 (36.8%) patients were admitted to the intensive care unit (ICU) for a median duration of 10 days (IQR 7–26) (table 1). Mechanical ventilation was required in 21 (table S3, doi.org/10.5061/dryad.35q1p98). Of these 21 cases, 15 patients had GBS, 4 had encephalitis (including 1 child), and 2 had a mixed disorder. ZIKV was detected by RT-PCR in all patients who required mechanical ventilation. In univariate analysis, diabetes, mRS 4–5, and a diagnosis of isolated GBS significantly increased the risk of mechanical ventilation (table 3). When these 3 factors were considered, only mRS

4–5 remained significantly associated with a greater risk of mechanical ventilation (hazard ratio [HR] 6.25; confidence interval [CI] 1.77–22.10; *p* = 0.004). Similarly, among patients with GBS, mRS 4–5 was identified as the only risk factor for mechanical ventilation after adjustment for diabetes (HR 9.63; 95% CI 1.26–73.73; *p* = 0.029).

Clinical characteristics at long-term follow-up and identification of predictors for disability or death

Long-term evaluation was conducted in 76 patients, after a median delay of 14 months (IQR 13–17 months). Three adults died before long-term evaluation and 8 were lost to follow-up (figure 1A).

The patients who died were aged 59, 81, and 76 years, respectively. All 3 were admitted to the ICU and the 2 men required mechanical ventilation. Two died during the stay in the ICU (table 1). The 59-year-old man had a mixed disorder comprising encephalitis and polyradiculoneuropathy (patient 10, table 2). The 81-year-old man had GBS. Death occurred at 79 days and 22 days, respectively, following the onset of neurologic symptoms. The 76-year-old woman died 7 months after the acute period due to an unrelated cause.

Table 2 Individual features of 14 Zika virus (ZIKV) patients presenting with mixed CNS and peripheral nervous system involvement

Patient (age, y/sex)	Neurologic features at admission	mRS	CSF WCC/ protein, g/L	MRI findings	Neurologic diagnosis	Medical care	Follow-up mRS (mo)
1 (66/F)	Tetraparesis and axial weakness, paresthesia, areflexia, swallowing dysfunction, bilateral facial palsy, unilateral Babinski sign, GCS 15, AIDP	3	0/1.33	Normal	Polyradiculoneuropathy with pyramidal signs	IVIg	2 (20)
2 (71/M)	Paresthesia, areflexia, bilateral facial palsy, and bilateral Babinski sign, GCS 15, EMG nonworkable	1	20/2.26 L 60%	Not done	Polyradiculoneuropathy, subclinical meningitis, pyramidal signs	IVIg	1 (15)
3 (52/M)	Tetraparesis, paresthesia, areflexia, lasegue sign, lower back pain, swallowing dysfunction, unilateral facial palsy, bilateral Babinski sign, constipation, GCS 15, AIDP	4	2/1.64	CE of lumbar roots and VII bilateral	Polyradiculoneuropathy with pyramidal signs	IVIg	1 (13)
4 (56/M)	Tetraparesis and axial weakness, paresthesia, areflexia, swallowing dysfunction, ineffective cough, GCS 15, EMG nonworkable	5	0/1.70	Medullary cone HS, CE of VII bilateral	Polyradiculoneuropathy and myelitis	IVIg	Loss of follow-up
5 (77/F)	Tetraparesis and axial weakness, paresthesia, areflexia, swallowing dysfunction, ineffective cough, GCS 15, AIDP	3	5/2.18	Cervical HS (C6-7), CE of VII bilateral	Polyradiculoneuropathy and myelitis	ICU, V, IVIg	2 (16)
6 (38/M)	Tetraparesis and axial weakness, paresthesia, areflexia, ataxia, bilateral facial palsy, breathing dysfunction, dysautonomia, urinary incontinence, GCS 15, AIDP	2	7/1.16	Medullary cone HS, CE of lumbar roots and VII bilateral	Polyradiculoneuropathy, subclinical meningitis, and myelitis	IVIg, MP	1 (12)
7 (37/F)	Tetraparesis and axial weakness, paresthesia, areflexia, lower back pain, swallowing and breathing dysfunction, ineffective cough, T8 sensory level, GCS 15, AIDP	4	50/1.90 L 75%	Medullary cone HS and CE of lumbar roots	Polyradiculoneuropathy, subclinical meningitis, and myelitis	ICU, IVIg, MP	0 (14)
8 (69/F)	Areflexia, paresthesia, GCS 15, sensory neuropathy	2	1/0.32	Cervical (C3-C4) HS	Sensory polyneuropathy and myelitis	IVIg	1 (14)
9 (80/F)	Tetraparesis and axial weakness, paresthesia, areflexia, bilateral Babinski sign, constipation, confusion, GCS 14, AIDP	4	5/1.18	Normal	Polyradiculoneuropathy and encephalitis	IVIg	1 (14)
10 (59/M)	Confusion, nystagmus, ataxia, tremor, GCS 14, areflexia, urinary retention, AIDP	5	3/1.72	CE of VII bilateral and left VIII	Polyradiculoneuropathy and encephalitis	ICU, V, IVIg	Death (3)
11 (57/F)	Paresthesia, ataxia, unilateral facial palsy GCS 15	3	29/0.63 L 100%	CE of VII bilateral	Polyradiculoneuropathy, subclinical meningitis, and encephalitis	IVIg	2 (13)
12 (47/F)	Left homonymous hemianopsia, diplopia, dizziness, nystagmus, ataxic gate, dysuria, genital and anal anesthesia, tactile hypoesthesia of the left leg, GCS 15	2	470/0.73 L 100%	Subcortical brain white matter HS (figure 3D), 3 extensive lesions (C2-C4, T1-T3, T9-T11) (figure 3E), CE of lumbar roots	Encephalomyelitis, meningitis, and radiculitis	MP	1 (12)
13 (68/F)	Bilateral cerebellar syndrome, left hemiparesis, muscle weakness of the left leg, urinary retention, GCS 15	4	4/0.60	Spotty HS in the cervical cord (figure 3G), bilateral pyramidal tracts and centro-mesencephalic HS (figure 3H), CE of lumbar roots	Encephalomyelitis and radiculitis	ICU, IVIg, MP	2 (12)
14 (15/F)	Left hemiparesis, lower back pain, paresthesia, sensory level T2 left, T4 right, dysuria and urinary retention, bilateral Hoffman sign, GCS 15, normal EMG	4	3/0.30	Cervical (C4-C7) and thoracic (T5-T8) HS, CE of lumbar roots	Myeloradiculitis	MP	2 (20)

Abbreviations: AIDP = acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CE = contrast enhancement; HS = hypersignal; GCS = Glasgow Coma Scale score; ICU = intensive care unit; IVIg = IV immunoglobulin; L = lymphocytes; MP = methylprednisolone 1 g/d for 5 days; mRS = modified Rankin Scale; V = mechanical ventilation; WCC = white cell count (μL).

Table 3 Univariate Cox proportional hazard model predicting mechanical ventilation (n = 21) for neurologic complications in Zika virus (ZIKV) infection

	All patients (n = 87)			Isolated GBS (n = 40)		
	N	Crude HR (95% CI)	p	N	Crude HR (95% CI)	p
Sex						
Male	44	1		23	1	
Female	43	0.50 (0.20–1.25)	0.139	17	0.94 (0.33–2.63)	0.901
Age at acute phase, y						
<50	38	1		13	1	
≥50	49	2.29 (0.84–6.26)	0.106	27	3.49 (0.79–15.48)	0.100
Diabetes mellitus						
No	74	1		31	1	
Yes	13	3.06 (1.23–7.61)	0.016	9	3.09 (1.09–8.78)	0.034
Dengue IgG						
Negative	6	1		0	Nonestimable as all patients are dengue-positive	
Positive	74	22.99 (0.02–28,659.56)	0.389	40		
Time between neurologic manifestations and admission, d						
≤2	39	1		12	1	
>2	48	0.56 (0.23–1.32)	0.185	28	0.45 (0.16–1.26)	0.130
ZIKV RT-PCR^a						
Negative	23	1		14	1	
Positive	64	34.18 (0.61–1902.17)	0.085	26	49.77 (0.71–3,505.76)	0.072
Modified Rankin Scale^b						
1	19	0.00 (0.00–∞)	0.962	3	0.00 (0.00–∞)	0.986
2–3	29	1		11	1	
4–5	39	5.38 (1.58–18.31)	0.007	26	7.93 (1.04–60.46)	0.046
Neurologic symptoms						
PNS only	54	1				
CNS only	19	0.70 (0.23–2.12)	0.531			
Mixed disorder	14	0.36 (0.08–1.58)	0.175			
Isolated GBS						
No	47	1				
Yes	40	3.07 (1.19–7.93)	0.020			
GDS^c						
1				2	0.00 (0.00–∞)	0.987
2–3				17	1	
4–5				21	2.55 (0.81–8.03)	0.109

Abbreviations: CI = confidence interval; GBS = Guillain-Barré syndrome; GDS = Guillain-Barré Disability Scale; HR = hazard ratio; IgG = immunoglobulin G; PNS = peripheral nervous system; RT-PCR = reverse transcription PCR.

^a RT-PCR: positive for ZIKV in urine, plasma, or CSF.

^b 0: No symptoms at all; 1: no significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities; 2: slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance; 3: moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance; 4: moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance; 5: severe disability; bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention.

^c Specific to GBS. 0: healthy state; 1: minor symptoms and capable of running; 2: able to walk 5 meters or more without assistance but unable to run; 3: able to walk 5 meters across an open space with help; 4: bedridden or chair-bound; 5: requiring assisted ventilation for at least part of the day.

Of the 76 patients followed up, 19 (25.0%) had residual disability (mRS ≥ 2) (table 4). Among the 19 cases with residual disability, 3 (out of 18 analyzed) had ZIKV RNA in CSF at admission (table S1, doi.org/10.5061/dryad.35q1p98). Patients with positive ZIKV RT-PCR in urine, plasma, or CSF presented with more severe residual disability ($p = 0.043$).

Seventy-eight patients were included in the analysis of predictors of disability or death: the 76 patients with a follow-up visit and the 2 patients in whom death was related to neuroZika. In univariate analysis, older age, mechanical ventilation, hospital stay >10 days, and positive ZIKV RT-PCR were significantly associated with the persistent functional disability or death (table 5). In multivariate analysis, following a stepwise descending procedure, only ZIKV detected by RT-PCR remained significantly associated with a long-term residual disability (odds ratio [95% CI] 9.19 [1.12–75.22]; $p = 0.039$). Restricting the analysis to patients with GBS, only ZIKV detected by RT-PCR remained significantly associated with long-term disability.

Characteristics of postnatal neuroZika in children

Two children had GBS, 3 had CNS involvement, and 1 had a mixed disorder. Their detailed characteristics are provided in table S3 (doi.org/10.5061/dryad.35q1p98). A 15-year-old girl with a mixed neurologic disorder and a 10-month-old boy with a stroke were graded as severe (GDS and mRS ≥ 4). The latter case presented 6 days after viral symptoms a right hemiparesis due to an ischemic stroke, 8 leukocytes in the CSF, and ZIKV RNA detected in plasma. Two children aged 6 and 13 years had GBS (AIDP), with ataxia, bilateral motor weakness, and areflexia. Both received IVIg with fast recovery. None had long-term sequelae. The 2 remaining children (5 and 16 years) had meningoencephalitis with generalized seizures. CSF count revealed 160 and 380 white cells, respectively, predominantly neutrophil polynuclear. Two children were admitted to the ICU. The first one eventually did not need mechanical ventilation. The other child was ventilated during 24 hours in the context of convulsive status epilepticus. Two out of the 6 children required prolonged rehabilitation. After a median delay of 14 months (IQR 12–17), 5 children had no disability, whereas 1 (a 15-year-old girl with myeloradiculitis) had neuropathic pain, lower limbs paresthesia, left hemihypoesthesia, mild ataxia, bladder dysfunction, and hyposmia.

Discussion

This study highlights the heterogeneous clinical spectrum observed in children and adults with neuroZika. It describes the relative proportion of each neurologic manifestation among patients with recent postnatal ZIKV infection and emphasizes the existence of mixed neurologic disorders. We also provide information on the long-term outcome of neuroZika and identify biological viral detection as a predictor of poor long-term outcome.

The strengths of this study are as follows: (1) the large sample size; (2) concomitant evaluation of ZIKV in plasma, CSF, and urine using molecular and serologic assays; (3) comprehensive documentation of all neurologic manifestations following recent ZIKV infection, without any a priori hypothesis regarding manifestation type; (4) the inclusion of children; and (5) long-term follow-up of 90% of patients. Consistent with prior data acquired from French Polynesia, New Caledonia, and the America and other Caribbean islands,^{1–7} our study strongly suggests a link between ZIKV and neurologic manifestations, based on clinical, virologic, and epidemiologic arguments. The annual incidence rate of GBS in the general population of Guadeloupe and Martinique during the ZIKV outbreak increased 6-fold (total: 10.2/100,000; Martinique: 9.5/100,000⁵; Guadeloupe: 10.7/100,000 [database of the program for the medicalization of information systems, Guadeloupe Hospital]), compared with 1.77/100,000 over the 2011–2013 period.³¹ It was 3-fold higher than in 2014 during concomitant chikungunya and dengue outbreaks (3.45/100,000),³¹ providing an epidemiologic argument for causality. The annual rate of encephalitis and myelitis in 2016 in Guadeloupe was 4.3 higher than in 2012–2013 and 2015 (1.77/100,000) outside any epidemic context of arbovirosis, and 2.4-fold higher (3.2/100,000) than in 2014 during concomitant chikungunya and dengue outbreak (database of the program for the medicalization of information systems, Guadeloupe Hospital). In contrast with several studies from Latin America^{11,32} in which coinfection of ZIKV with chikungunya and dengue virus was described, our data strongly suggest the absence of dual infection involving these 2 viruses in our neuroZika cases of Martinique.

Our study has limitations. First, the sample is hospital-based, which probably reflects the underlying severity of these cases. Second, due to our strict selection criteria based on ZIKV virology and serology, 22 potential cases with neurologic manifestations were excluded. Third, as we did not systematically perform comprehensive additional investigations to exclude other potential triggering infections with other pathogens such as *Campylobacter jejuni* and cytomegalovirus,^{33,34} we cannot definitely rule out the possibility of dual or multiple coinfections.

Consistent with other series,^{2–7} GBS was the most frequent neurologic manifestation (46.0% of our patients); it manifested with symmetrical limb weakness (85%, nonambulating in 61%) with areflexia (77.5%) and paresthesia (95%). In keeping with previous reports, the median delay between acute infectious symptoms and GBS was short (6 days) and about 15% of patients had no history of viral illness prior to neurologic manifestations.^{2–7} In 88.9% of our patients with GBS, clinical and electrophysiologic findings were consistent with AIDP, a sensorimotor form of GBS that is often accompanied by cranial nerve deficits and pain.³⁵ AIDP was previously identified as the main GBS subtype complicating flavivirus infection.³⁶ These data contrast with those of French Polynesia,² where GBS following ZIKV infection has been

Table 4 Clinical characteristics of the 76 patients at the follow-up visit

	Total	PNS involvement			CNS involvement		
		GBS	Cranial nerve palsy	Other peripheral disorders	Encephalitis-myelitis	Stroke	Mixed disorder
Death before follow-up visit	3	1	0	0	1	0	1
N with follow-up visit	76	34	7	6	16	1	12
Male	36 (47.4)	19 (55.9)	2 (28.6)	2 (33.3)	9 (56.3)	1 (100.0)	3 (25.0)
Age, y, median (IQR)	52 (37–66)	58 (47–68)	40 (35–43)	41 (29–59)	43 (27–54)	0	62 (43–70)
Time between neurologic manifestations and evaluation, mo							
Median (IQR)	14 (13–17)	16 (13–17)	14 (13–16)	14 (14–16)	13 (12–15)	16	14 (13–16)
Range	8–27	8–21	12–21	12–17	11–27		12–20
Symptoms at the time of evaluation							
Paresthesia	29 (38.2)	20 (58.8)	3 (42.9)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)
Ataxia	24 (34.8)	10 (33.3)	1 (14.3)	2 (40.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	10 (83.3)
Persistent cranial nerve palsy	23 (30.3)	14 (41.2)	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
Facial palsy	14 (21.9)	10 (34.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (27.3)
Neuropathic pain	21 (27.6)	12 (35.3)	1 (14.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (50.0)
Sensory deficit	19 (26.8)	12 (38.7)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	3 (25.0)
Postparetic facial hemispasm	9 (14.3)	8 (27.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
Phonation disorders	11 (14.5)	8 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
Swallowing disorders	4 (5.3)	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Areflexia	13 (19.1)	8 (26.7)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
Other	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Modified Rankin Scale score							
0–1	57 (75.0)	25 (73.5)	6 (85.7)	6 (100.0)	12 (75.0)	1 (100.0)	7 (58.3)
2–3	13 (17.1)	6 (17.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	5 (41.7)
4–5	6 (7.9)	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abnormal muscular strength (MRC scale <60) ^{a,b}		5 (16.7)					
GDS scale ≥1 ^a		18 (58.1)					
ONLS scale ≥1 ^a		15 (44.1)					

Abbreviations: GBS = Guillain-Barré syndrome; GDS = Guillain-Barré Disability Scale; IQR = interquartile range; MRC = Medical Research Council; ONLS = Overall Neuropathy Limitations Scale; PNS = peripheral nervous system.

When not specified, results are n (%).

^a Specific to GBS.

^b 0: Complete paralysis; 1: minimal contraction; 2: active movement with gravity eliminated; 3: weak contraction against gravity; 4: active movement against gravity and resistance; 5 normal strength.

characterized as acute motor axonal neuropathy in most cases. This suggests that the type of ZIKV-related GBS may be influenced by geographical factors.³⁷ Frequency of poor outcomes was higher in our patients with GBS with ZIKV-RT-PCR positive in any fluid (plasma, urine, CSF). We compared outcome of GBS in our series with that of the GBS

prospective cohort from the International GBS Outcome Study (IGOS)³⁸ (n = 909), comprising 78.7% of patients from Europe or America.³⁷ The proportion of patients who required mechanical ventilation in our series was higher (37.5%) than in the IGOS cohort (19%).³⁷ Diabetes mellitus, a factor classically considered as predictor of respiratory

Table 5 Logistic regression analysis model predicting long-term residual disability (modified Rankin Scale ≥ 2) or death

	All patients (n = 78)				Isolated GBS (n = 35)			
	N	N (%)	Crude OR (95% CI)	p	N	N (%)	Crude OR (95% CI)	p
Sex								
Male	38	8 (21.1)	1		20	5 (25.0)	1	
Female	40	13 (32.5)	1.81 (0.65–5.02)	0.257	15	5 (33.3)	1.50 (0.34–6.56)	0.590
Age at acute phase, y								
<50	36	5 (13.9)	1		12	1 (8.3)	1	
≥ 50	42	16 (38.1)	3.82 (1.23–11.83)	0.020	23	9 (39.1)	7.07 (0.77–64.58)	0.083
Diabetes mellitus								
No	67	16 (23.9)	1		27	7 (25.9)	1	
Yes	11	5 (45.5)	2.66 (0.72–9.87)	0.145	8	3 (37.5)	1.71 (0.32–9.11)	0.527
Dengue IgG								
Negative	4	1 (25.0)	1		0	—	Nonestimable as all patients are dengue-positive	
Positive	67	18 (26.9)	1.10 (0.11–11.29)	0.935	35	10 (28.6)		
Time between neurologic manifestations and admission, d								
≤ 2	36	11 (30.6)	1		11	2 (18.2)	1	
>2	42	10 (23.8)	0.71 (0.26–1.94)	0.504	24	8 (33.3)	2.25 (0.39–12.97)	0.364
Need for mechanical ventilation								
No	59	11 (18.6)	1		22	4 (18.2)	1	
Yes	19	10 (52.6)	4.85 (1.59–14.77)	0.005	13	6 (46.2)	3.86 (0.83–17.94)	0.085
Duration of hospital stay, d								
<10	32	4 (12.5)	1		10	1 (10.0)	1	
≥ 10	46	17 (37.0)	4.10 (1.23–13.72)	0.022	25	9 (36.0)	5.06 (0.55–46.68)	0.152
ZIKV RT-PCR^a								
Negative	21	1 (4.8)	1		12	0 (0.0)	1	
Positive	57	20 (35.1)	10.81 (1.35–86.60)	0.025	23	10 (43.5)	11.44 (1.57– ∞)	0.013
Modified Rankin Scale								
1	18	1 (5.6)	0.21 (0.02–1.88)	0.161	3	0 (0.0)	0.00 (0.00– ∞)	0.999
2–3	27	6 (22.2)	1		11	2 (18.2)	1	
4–5	33	14 (42.4)	2.58 (0.83–8.06)	0.103	21	8 (38.1)	2.77 (0.47–16.21)	0.259
Neurologic symptoms								
PNS only	48	11 (22.9)	1					
CNS only	17	4 (23.5)	1.04 (0.28–3.83)	0.959				
Mixed disorder	13	6 (46.2)	2.88 (0.80–10.38)	0.105				
Isolated GBS								
No	43	11 (25.6)	1					
Yes	35	10 (28.6)	1.16 (0.43–3.17)	0.767				

Continued

Table 5 Logistic regression analysis model predicting long-term residual disability (modified Rankin Scale ≥ 2) or death (continued)

	All patients (n = 78)				Isolated GBS (n = 35)			
	N	N (%)	Crude OR (95% CI)	p	N	N (%)	Crude OR (95% CI)	p
GDS^b								
1					2	0 (0.0)	0.00 (0.00–∞)	0.999
2–3					15	4 (26.7)	1	
4–5					18	6 (33.3)	1.38 (0.31–6.20)	0.679

Abbreviations: CI = confidence interval; GBS = Guillain-Barré syndrome; GDS = Guillain-Barré Disability Scale; IgG = immunoglobulin G; OR = odds ratio; PNS = peripheral nervous system; RT-PCR = reverse transcription PCR; ZIKV = Zika virus.

^a RT-PCR: positive for ZIKV in urine, plasma, or CSF.

^b Specific to GBS.

failure in GBS,³⁹ increased the risk of mechanical ventilation in our GBS group. Despite the fact that they were more frequently ventilated, the proportion of our patients with GBS who died (2.5% vs 6.7%) or remained unable to walk after 9–12 months (8.8% vs 19.3%) was lower than that observed in the IGOS cohort.³⁷ Because of the relative small size of our sample (n = 35), referral bias, differences in hospital level practices, and the potential influence of geographic factors, studies in larger cohorts of GBS—ideally comparing ZIKV-infected individuals and non-ZIKV matched controls—are needed to definitely establish whether the predictors of poor outcome and the prognosis of GBS are influenced by the related ZIKV infection.

We identified several ZIKV cases with isolated cranial nerve involvement (9.2%). Our series thus reveals isolated unilateral or bilateral facial palsy (4.6%) or isolated multiple cranial nerve palsy (4.6%) is part of the neuroZika spectrum. Of note, infections represent about 10% of all causes of multiple cranial nerve palsies and are notably associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections in children.⁴⁰ ZIKV should also be considered as a possible cause of cranial nerve palsies in areas concerned by ZIKV circulation, particularly in cases of facial or multiple cranial nerve palsies. Evidence of contrast enhancement on MRI may be a useful clue to the diagnosis in this setting.^{10,41}

Consistent with previous studies,^{14,15,42} we identified 6 cases of ZIKV-associated sensory polyneuropathies or acute polyneuritis, which we classified here as “other peripheral manifestations.” Our isolated cases of peripheral manifestations resemble those from Nascimento et al.¹⁵ and do Rosário et al.,⁴² and may reflect a very mild form of GBS that does not fill the criteria. By contrast, our cases differ from the case report of Medina et al.¹⁴ as they had a normal EMG. Sensory manifestations (paresthesia, ataxia, neuropathic pain) persisted in 3 of them 14 months after the acute phase.

CNS disorders identified in our population included encephalitis, myelitis, encephalomyelitis (20.7%), and stroke

(1.1%). The proportion of encephalitis was similar to that observed in a previous prospective series.¹⁰ In our study, the presence of the viral genome in the CSF in 5 cases with CNS manifestations strongly suggests ZIKV neuroinvasion in these cases. In the present study, 2 cases with lesions involving both the brain subcortical and central white matter, corpus callosum, cerebellum, brainstem, and the spine fulfilled radiologic criteria of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM),⁴³ suggesting that an autoimmune mechanism may also contribute to CNS manifestations of ZIKV. However, the median delay of 4 days between infectious signs and neurologic manifestations was shorter than the 3 weeks that would have been expected in typical ADEM⁴⁴ and the high cell count in CSF (180 with 88% neutrophils) in one case would not be consistent with ADEM.

In our series, 14 cases presented with mixed CNS and PNS disorders, mostly in the form of acute polyradiculoneuropathy associated with myelitis or encephalitis. Myeloradiculitis has previously been reported as a complication of West Nile,⁴⁴ chikungunya infections,¹¹ and coinfections of ZIKV and chikungunya.¹¹ Our results suggest that ZIKV alone may simultaneously affect the CNS and PNS, raising the possibility that a combination of direct infection or autoimmunity may underlie some of the clinical patterns that are emerging. The presence of contrast enhancement of lumbar roots and cranial nerve in 4 of our cases as early reported⁴¹ is a similar finding to what has been observed in West Nile virus infection. This supports the hypothesis of neuroinvasion as a mechanism for ZIKV in at least some of the postnatal infections. Our findings are also important for clinical practice. The detection of mixed disorders should prompt the clinician to perform MRI brain and spinal cord imaging in GBS with ZIKV infection as the identification of additional CNS involvement.

We found a proportion of 48% of patients presenting ZIKV typical viral symptoms in our neuroZika cohort (42 out of 87 patients), which is in line with the rate of symptomatic Zika in uncomplicated Zika infection.^{45–47} It has been proposed that

immunization for dengue virus induced greater ZIKV replication, thereby enhancing the severity of ZIKV infection.^{5,48,49} In our neuroZika group, we found that 92.5% (74 of 80) of patients had anti-dengue IgG. This high rate is comparable to the background rate of dengue IgG of 93.5% (91.5; 95.1) in adult blood donors of Guadeloupe and Martinique in 2011.⁴⁹ In addition, our univariate analysis shows that dengue IgG changed neither the risk of mechanical ventilation nor disability or death outcome, suggesting that past dengue is unlikely to be a predictor of severity and poor outcome. Because of the small size of our neuroZika group, further studies are needed to investigate the possible influence of past arboviral infections on the course of neuroZika.

During an epidemic or in endemic regions, ZIKV testing in urine, plasma, and CSF should be considered in the diagnostic workup of peripheral, CNS and PNS, acute or subacute neurologic manifestations in both adults and children, including those with facial or multiple cranial nerve palsies. A positive ZIKV RT-PCR in any fluid was the best predictor of severity in our series, as all patients requiring mechanical ventilation were positive and positive RT-PCR was the sole predictor of long-term sequelae.

Acknowledgment

The authors thank the study participants, physicians, clinical research assistants, health officers, and epidemiologists who helped conduct this study in Guadeloupe and Martinique.

Study funding

Study funded by the French Ministry of Health (Exceptional Support for Research and Innovation and Clinical Research Hospital Program, PHRC 2009 NCT01099852), the French network for Research and Action targeting emerging infectious diseases (REACTing) of the French National Institute of Health and Medical Research (INSERM), and Pasteur Institute of Paris (GPF 2015 Microbes & brain “INFECSMELL”).

Disclosure

The authors report no disclosures relevant to the manuscript. Go to [Neurology.org/N](#) for full disclosures.

Publication history

Received by *Neurology* October 9, 2018. Accepted in final form January 22, 2019.

Appendix Authors

Name	Location	Role	Contribution
Annie Lannuzel, MD, PhD	Centre Hospitalier Universitaire de Guadeloupe, France	Author	Drafting/revising manuscript, study concept/design, acquisition, analysis, interpretation of data, obtained funding

Appendix (continued)

Name	Location	Role	Contribution
Jean-Louis Fergé, MD	Centre Hospitalier Universitaire de Martinique, France	Author	Acquisition of data
Quentin Lobjois, MB	Centre Hospitalier Universitaire de Guadeloupe, France	Author	Drafting/revising manuscript, acquisition, analysis, interpretation of data
Aissatou Signate, MD	Centre Hospitalier Universitaire de Martinique, France	Author	Acquisition, analysis, interpretation of data
Benoit Rozé, MD	Centre Hospitalier Universitaire de Martinique, France	Author	Acquisition, analysis, interpretation of data
Benoit Tressières, MSc	Centre d'Investigation Clinique Antilles Guyane, France	Author	Statistical analysis
Yoann Madec, PhD	Institut Pasteur de Paris, France	Author	Drafting/revising manuscript, analysis, interpretation of data
Pascale Poullain, MD	Centre Hospitalier Universitaire de Guadeloupe, France	Author	Acquisition, analysis of data
Cécile Herrmann, MD	Centre Hospitalier Universitaire de Guadeloupe, France	Author	Acquisition, analysis of data
Fatiha Najjoullah, PhD	Centre Hospitalier Universitaire de Martinique, France	Author	Acquisition, analysis of data
Eavan McGovern, MD	AP-HP, Paris, France	Author	Drafting/revising manuscript, interpretation of data
Anne-Charlotte Savidan, MD	Centre Hospitalier Universitaire de Martinique, France	Author	Acquisition of data
Ruddy Valentino, MD	Centre Hospitalier Universitaire de Martinique, France	Author	Acquisition, analysis of data
Sébastien Breurec, PhD	Centre Hospitalier Universitaire de Guadeloupe, France	Author	Acquisition, analysis of data
Raymond Césaire, MD, PhD	Centre Hospitalier Universitaire de Martinique, France	Author	Acquisition of data
Etienne Hirsch, PhD	Faculté de Médecine de Sorbonne Université de Paris, France	Author	Study concept/design, obtained funding
Pierre-Marie Lledo, PhD	Institut Pasteur de Paris, France	Author	Drafting/revising manuscript, interpretation of data, obtained funding
Guillaume Thiery, MD	Centre Hospitalier Universitaire de Guadeloupe, France	Author	Acquisition, analysis of data

Appendix (continued)

Name	Location	Role	Contribution
André Cabié, MD, PhD	Centre Hospitalier Universitaire de Martinique, France	Author	Acquisition, analysis, interpretation of data, obtained funding
Françoise Lazarini, PhD	Institut Pasteur de Paris, France	Author	Drafting/revising manuscript, study concept/design, analysis, interpretation of data, obtained funding
Emmanuel Roze, MD, PhD	Faculté de Médecine de Sorbonne Université de Paris, France	Author	Drafting/revising manuscript, study concept/design, analysis, interpretation of data

References

- Gubler DJ, Vasilakis N, Musso D. History and emergence of Zika virus. *J Infect Dis* 2017;216(suppl 10):S860–S867.
- Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016;387:1531–1539.
- Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med* 2016;375:1513–1523.
- Arias A, Torres-Tobar L, Hernández G, 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* 2017;37:19–23.
- Rozé B, Najioullah F, Fergé JL, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Martinique in 2016: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2017;65:1462–1468.
- Dirlikov E, Major CG, Medina NA, et al. Clinical features of Guillain-Barré syndrome with vs without Zika virus infection, Puerto Rico, 2016. *JAMA Neurol* 2018;65:910–914.
- Simon O, Acket B, Forfait C, et al. Zika virus outbreak in New Caledonia and Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *J Neurovirol* 2018;24:362–368.
- Tolosa N, Tinker SC, Pacheco O, et al. Zika virus disease in children in Colombia, August 2015 to May 2016. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2017;31:537–545.
- Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet* 2016;387:1481.
- da Silva IRF, Frontera JA, Bispo de Filippis AM, Nascimento OJMD; RIO-GBS-ZIKV Research Group. Neurologic complications associated with the Zika virus in Brazilian adults. *JAMA Neurol* 2017;74:1190–1198.
- Mehta R, Soares CN, Medialdea-Carrera R, et al. The spectrum of neurological disease associated with Zika and chikungunya viruses in adults in Rio de Janeiro, Brazil: a case series. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006212.
- Soares CN, Brasil P, Carrera RM, et al. Fatal encephalitis associated with Zika virus infection in an adult. *J Clin Virol* 2016;83:63–65.
- Carteaux G, Maquart M, Bedet A, et al. Zika virus associated with meningoencephalitis. *N Engl J Med* 2016;374:1595–1596.
- Medina MT, England JD, Lorenzana I, et al. Zika virus associated with sensory polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2016;369:271–272.
- Nascimento OJM, Frontera JA, Amitrano DA, Bispo de Filippis AM, Da Silva IRF; RIO-GBS-ZIKV Research Group. Zika virus infection-associated acute transient polyneuritis. *Neurology* 2017;88:2330–2332.
- Martinez ARM, Costa MCM, Novaes MAC, Lima HC, Nucci A, França MC Jr. A novel phenotype of Zika virus-related neurological disease: sensory neuronopathy. *Muscle Nerve* 2018;57:E100–E101.
- PAHO/WHO. Zika Resources: Case Definitions. Pan American Health Organization/World Health Organization. 2016. Available at: www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11117%3Azika-resources-case-definitions&catid=8424%3Acontents&Itemid=41532&lang=en. Accessed 2019.
- Landais A, Césaire A, Fernandez M, et al. ZIKA vasculitis: a new cause of stroke in children? *J Neurol Sci* 2017;383:211–213.
- Rozé B, Najioullah F, Signate A, et al; Neuro-Zika Working Group of Martinique. Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. *Euro Surveill* 2016;21.
- Rozé B, Najioullah F, Fergé JL, et al. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. *Euro Surveill* 2016;21:30154.
- Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014;33–43.
- Isobe N, Kanamori Y, Yonekawa T, et al. First diagnostic criteria for atopic myelitis with special reference to discrimination from myelitis-onset multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2012;316:30–35.
- Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al; International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57:1114–1128.
- Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1991;14:1103–1109.
- Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;2:750–753.
- Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome: Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol* 1998;44:780–788.
- Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:973–976.
- Barzon L, Percivalle E, Pacenti M, et al. Virus and antibody dynamics in travelers with acute Zika virus infection. *Clin Infect Dis* 2018;66:1173–1180.
- Fontaine A, de Laval F, Belleoud D, Briolant S, Matheus S. Duration of Zika viremia in serum. *Clin Infect Dis* 2018;67:1143–1144.
- Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, et al. Persistence of Zika virus in body fluids: final report. *N Engl J Med* 2017;379:1234–1243.
- Balavoine S, Pircher M, Hoen B, et al. Guillain-Barré syndrome and chikungunya: description of all cases diagnosed during the 2014 outbreak in the French West Indies. *Am J Trop Med Hyg* 2017;97:356–360.
- Acevedo N, Waggoner J, Rodriguez M, et al. Zika virus, chikungunya virus, and dengue virus in cerebrospinal fluid from adults with neurological manifestations, Guayaquil, Ecuador. *Front Microbiol* 2017;8:42.
- Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998;51:1110–1115.
- GeurtsvanKessel CH, Islam Z, Islam MB, et al. Zika virus and Guillain-Barré syndrome in Bangladesh. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:606–615.
- 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;10:469–482.
- Uncini A, Shahzaila N, Kuwabara S. Zika virus infection and Guillain-Barré syndrome: a review focused on clinical and electrophysiological subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:266–271.
- Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2018;141:2866–2877.
- Jacobs BC, van den Berg B, Verboon C, et al. International Guillain-Barré Syndrome Outcome Study: protocol of a prospective observational cohort study on clinical and biological predictors of disease course and outcome in Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2017;22:68–76.
- Peric S, Bozovic I, Bjelica B, et al. Diabetes mellitus may affect short-term outcome of Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2017;22:127–130.
- Keane JR. Multiple cranial nerve palsies: analysis of 979 cases. *Arch Neurol* 2005;62:1714–1717.
- Hygino da Cruz LC Jr, Nascimento OJM, Lopes FPPL, da Silva IRF. Neuroimaging findings of Zika virus-associated neurologic complications in adults. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018;39:1967–1974.
- do Rosário MS, de Jesus PAP, Farias DS, et al. Reversible sensory polyneuropathy during an arboviral outbreak in Salvador, Bahia, Brazil. *J Neurol Sci* 2018;391:3–4.
- Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 2016;87:S38–S45.
- Ali M, Safriel Y, Sohi J, Llave A, Weathers S. West Nile virus infection: MR imaging findings in the nervous system. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:289–297.
- Aubry M, Teissier A, Huart M, et al. Zika virus seroprevalence, French Polynesia, 2014–2015. *Emerging Infect Dis* 2017;23:669–672.
- Gallian P, Cabié A, Richard P, et al. Zika virus in asymptomatic blood donors in Martinique. *Blood* 2017;129:263–266.
- Subissi L, Daudens-Vaysse E, Cassadou S, et al. Revising rates of asymptomatic Zika virus infection based on sentinel surveillance data from French Overseas Territories. *Int J Infect Dis* 2017;65:116–118.
- Dejnirattai W, Supasa P, Wongwiwat W, et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nat Immunol* 2016;17:1102–1108.
- L’Azou M, Jean-Marie J, Bessaud M, et al. Dengue seroprevalence in the French West Indies: a prospective study in adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 2015;92:1137–1140.

Neurology®

Long-term outcome in neuroZika: When biological diagnosis matters

Annie Lannuzel, Jean-Louis Fergé, Quentin Lobjois, et al.

Neurology published online April 26, 2019

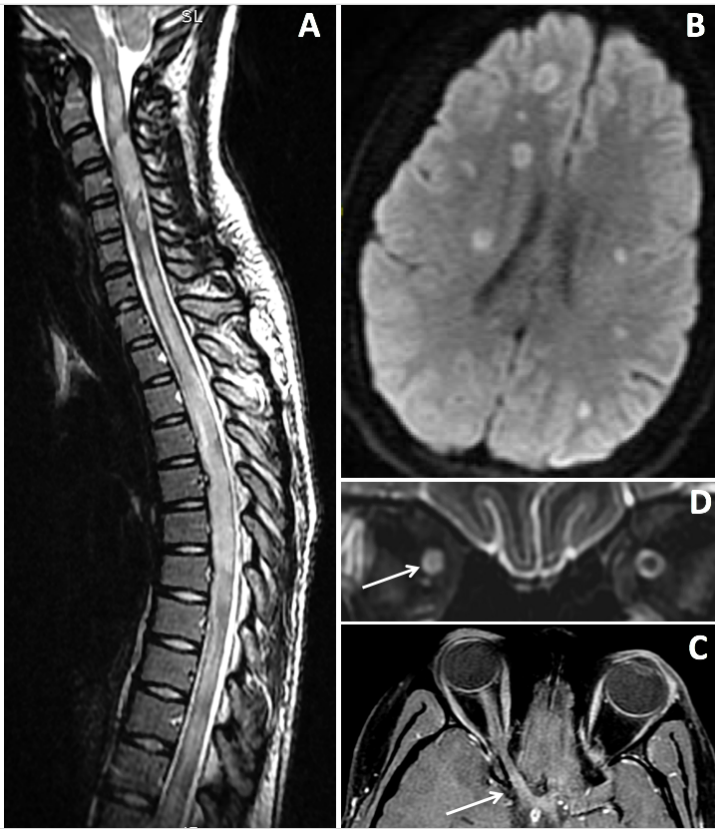
DOI 10.1212/WNL.00000000000007536

This information is current as of April 26, 2019

Updated Information & Services	including high resolution figures, can be found at: http://n.neurology.org/content/early/2019/04/26/WNL.00000000000007536.full
Subspecialty Collections	This article, along with others on similar topics, appears in the following collection(s): Encephalitis http://n.neurology.org/cgi/collection/encephalitis Guillain-Barre syndrome http://n.neurology.org/cgi/collection/guillainbarre_syndrome Post-infectious http://n.neurology.org/cgi/collection/postinfectious_ Transverse myelitis http://n.neurology.org/cgi/collection/transverse_myelitis Viral infections http://n.neurology.org/cgi/collection/viral_infections
Permissions & Licensing	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: http://www.neurology.org/about/about_the_journal#permissions
Reprints	Information about ordering reprints can be found online: http://n.neurology.org/subscribers/advertise

Neurology® is the official journal of the American Academy of Neurology. Published continuously since 1951, it is now a weekly with 48 issues per year. Copyright © 2019 American Academy of Neurology. All rights reserved. Print ISSN: 0028-3878. Online ISSN: 1526-632X.



FIGURE SUPLEMENTAIRE**Figure e-1****Legend of the Figure e-1: MRI findings in encephalomyelitis complicating infection by ZIKV.**

(A) Sagittal T2-weighted MRI of the cervical and thoracic spinal cord showing longitudinally extensive myelitis lesion involving most of the thoracic and cervical spinal cord.

(B) White matter diffusion nodular hyperintensities.

(C) Coronal post-gadolinium fat-suppressed T1-weighted MRI demonstrating swelling and hyperintensity of the right optic nerve (arrow).

(D) Gadolinium-enhancement of the posterior right optic nerve and chiasma (arrow) in an axial fat-suppressed T2-weighted sequence.

TABLEAUX SUPPLEMENTAIRES

Table e-1. Detection of ZIKV genome according to the severity of neurological manifestations

mRS	n	Plasma	Urine	CSF	Any fluid (plasma, urine, CSF)
Admission					
0-1	1 9	2/17 (11.8)	9/18 (50.0)	2/17 (11.8)	10/19 (52.6)
2-3	2 9	6/29 (20.7)	18/28 (64.3)	3/28 (10.7)	20/29 (69.0)
4-5	3 9	4/39 (10.3)	31/37 (83.8)	4/38 (10.5)	34/39 (87.2)
		<i>(p = 0.511)</i>	<i>(p = 0.027)</i>	<i>(p = 1.000)</i>	<i>(p = 0.016)</i>
Follow-up					
0-1	5 7	9/55 (16.4)	33/54 (61.1)	5/54 (9.3)	37/57 (64.9)
2-3	1 3	2/13 (15.4)	11/13 (84.6)	1/12 (8.3)	12/13 (92.3)
4-5	6	0/6 (0.0)	5/5 (100.0)	2/6 (33.3)	6/6 (100.0)
		<i>(p = 0.864)</i>	<i>(p = 0.095)</i>	<i>(p = 0.186)</i>	<i>(p = 0.043)</i>

Results are positive RT-PCR / RT-PCR done (%); mRS: Modified Rankin Scale; In bold: *p*-value < 0.05

Table e-2. Serological pattern of dengue in ZIKV patients with neurological manifestations

	Total	<i>PNS involvement</i>				<i>CNS involvement</i>			Mixed disorder
		Total PNS	GBS	Cranial nerve palsy	Other peripheral disorders	Total CNS	Encephalitis-myelitis	Stroke	
All patients									
n	87	54	40	8	6	19	18	1	14
Dengue serology done	80 (92.0)	52 (96.4)	40 (100.0)	7 (87.5)	5 (83.3)	15 (78.9)	15 (83.3)	0 (0.0)	13 (92.9)
Dengue IgM positive	23 (28.8)	11 (21.2)	10 (25.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (40.0)	6 (40.0)	-	6 (46.2)
Dengue IgG positive	74 (92.5)	51 (98.1)	40 (100.0)	7 (100.0)	4 (80.0)	12 (80.0)	12 (80.0)	-	11 (84.6)
ZIKV RT-PCR positive^a									
n	64	35	26	5	4	16	15	1	13
Dengue serology done	57 (89.1)	33 (94.3)	26 (100.0)	4 (50.0)	3 (75.0)	12 (75.0)	12 (80.0)	0 (0.0)	12 (92.3)
Dengue IgM positive	20 (35.1)	8 (24.2)	7 (26.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	-	6 (50.0)
Dengue IgG positive	52 (91.2)	33 (100.0)	26 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	9 (75.0)	9 (75.0)	-	10 (83.3)
ZIKV IgM positive in plasma^b									
n	12	10	6	3	1	1	1	-	1
Dengue serology done	12 (100.0)	10 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	-	1 (100.0)
Dengue IgM positive and ZIKV PRNT positive*	1 (8.3)	1 (10.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Dengue IgG positive	11 (91.7)	9 (90.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	-	1 (100.0)
ZIKV IgG and ZIKV typical symptoms^c									
n	11	9	8	-	1	2	2	-	-
Dengue serology done	11 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	-	1/1 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	-	-
Dengue IgM positive and ZIKV PRNT positive*	2 (18.2)	2 (22.2)	2 (25.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
Dengue IgG positive	11 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	-	1 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	-	-

When not specified, results are n (%). ^aRT-PCR positive for ZIKV in urine, plasma or CSF; ^bnegative RT-PCR for ZIKV in urine, plasma and CSF and detection of IgM for ZIKV in plasma; ^cnegative RT-PCR for ZIKV in urine, plasma, and CSF and detection of IgG for ZIKV in plasma without detection of IgM for ZIKV in plasma, and rash with 2 or more of the

following signs or symptoms: fever, arthralgia, myalgia, conjunctivitis or edema; *Detection of neutralizing IgG antibodies against ZIKV by PRNT. PRNT: plaque reduction neutralization test

Table e-3. Individual features of 6 children ZIKV patients presenting with mixed CNS and PNS involvement

Patient (yr/Sex)	Neurological features at acute phase	Time viral from neurological symptoms (days)	ZIKV Diagnosis	CSF WCC/protein (G/l)	Imaging Electrophysiology	Neurological diagnosis	Medical care	Follow-up mRS (months)
1 (0/M)	Right hemiparesis, GCS 15, mRS 4	6	RT-PCR + plasma	8 / 0.18	Acute infarctus, distal occlusion of the middle cerebral artery	Stroke	Aspirin, physiotherapy	0 (16)
2 (5/M)	Headaches, generalized tonicoclonic seizure, GCS 14, mRS 1	1	RT-PCR + urine	160 / 0.16 L 30%	Normal brain MRI, Slowed EEG	Meningoencephalitis	Diazepam	0 (12)
3 (6/M)	Myalgia, ataxia, tetraplegia, areflexia, mRS and GDS 3	7	IgG ZIKV ZIKV typical symptoms ^a	5 / 0.57	AIDP	GBS (Brighton 1)	IVIg, MP physiotherapy	0 (12)
4 (13/M)	Paresthesia, myalgia, ataxia, tetraplegia, areflexia, swallowing and breathing dysfunction, dysautonomia, mRS and GDS 3	6	IgG ZIKV ZIKV typical symptoms ^a	0 / 0.6	AIDP	GBS (Brighton 1)	ICU, IVIg Rehabilitation center	0 (13)
5 (15/F)	Left hemiparesis, lower back pain, paresthesia, sensory level T2 left, T4 right, dysuria and urinary retention, bilateral Hoffman sign, GCS 15, mRS 4	7	RT-PCR + CSF, plasma, Urine	3 / 0.30	Cervical (C4-C7) and thoracic (T5-T8) HS, CE of lumbar roots Normal EMG	Myelorrhadicitis	MP Rehabilitation center	2 (20)
6 (16/M)	Generalized convulsive status epilepticus, GCS 10, mRS 3	10	RT-PCR + urine	380 / 0.42 L 20%	T2 bilateral hypersignal of the striatum and caudate nuclei; electrical status epilepticus	Meningoencephalitis	ICU, V, Leviteracetam	0 (14)

^arash with 2 or more of the following signs or symptoms: fever, arthralgia, myalgia, conjunctivitis or edema; Yr: year; F: female; M: male; WCC: White cell count (μ L); CE: contrast enhancement; HS: hypersignal; GCS: Glasgow Coma Score; mRS modified Rankin scale; GBS: Guillain Barre Syndrome; GDS: Guillain Barre Syndrome Disability Scale; AIDP: Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; L: lymphocytes; V: mechanical ventilation; MP: methylprednisolone 3 mg/day/kg (patient 3), 1 gr/day for 5 days (patient 5);

Table e-4: Clinical characteristics of the 87 ZIKV patients at admission

	<i>PNS involvement</i>				<i>CNS involvement</i>		
	Total	GBS	Cranial nerve palsy	Other peripheral disorders	Encephalitis-myelitis	Stroke	Mixed disorder
Inclusion - n	87 (100.0)	40 (46.0)	8 (9.2)	6 (6.9)	18 (20.7)	1 (1.1)	14 (16.1)
Motor symptoms	56 (64.4)	40 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (27.8)	1 (100.0)	10 (71.4)
Limb weakness	52 (59.8)	37 (92.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (22.2)	1 (100.0)	10 (71.4)
Axial weakness	29 (33.3)	23 (57.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	6 (42.9)
<i>Inability to stand up</i>	44 (50.6)	25 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (66.7)	-	7 (50.0)
<i>Inability to lift head</i>	9 (10.3)	7 (17.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	2 (14.3)
<i>Inability to recline on elbows</i>	35 (40.2)	29 (72.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	6 (42.9)
Areflexia	47 (54.0)	31 (77.5)	0 (0.0)	2 (33.3)	4 (22.2)	-	10 (71.4)
Pyramidal dysfunction/Babinski sign	8 (9.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	-	5 (35.7)
Sensory symptoms	60 (69.0)	38 (95.0)	1 (12.5)	6 (100.0)	3 (16.7)	-	12 (85.7)
Paresthesia	57 (65.5)	38 (95.0)	0 (0.0)	6 (100.0)	2 (11.1)	-	11 (78.6)
Proprioceptive ataxia	16/57 (28.1)	8/21 (38.1)	0 (0.0)	2 (33.3)	2/13 (15.4)	-	4/10 (40.0)
Sensory deficit	41 (47.1)	30 (75.0)	1* (12.5)	0 (0.0)	2 (11.1)	-	7 (50.0)
Sensory level	6 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	-	4 (28.6)
Pain	28 (32.2)	16 (40.0)	2 (25.0)	4 (66.7)	3 (16.7)	-	3 (21.4)
Lower back pain	20 (23.0)	12 (30.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (16.7)	-	3 (21.4)
Radiculalgia	7 (8.0)	5 (12.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	-	1 (7.1)
Neurogenic pain	12 (13.8)	5 (12.5)	0 (0.0)	4 (66.7)	2 (11.1)	-	1 (7.1)
Cranial nerve palsy	49 (56.3)	27 (67.5)	8 (100)	0 (0.0)	5 (27.8)	-	9 (64.3)
Uni or bilateral facial palsy	31 (35.6)	19 (47.5)	5 (62.5)	0 (0.0)	2 (11.1)	-	5 (35.7)
Swallowing dysfunction	24 (27.6)	18 (45.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	5 (35.7)
Dizziness/Nystagmus	7 (8.0)	1 (2.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	-	2 (14.3)
Earing loss	4 (4.6)	1 (2.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	-	0 (0.0)
Diplopia	6 (6.9)	3 (7.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)	-	1 (7.1)
Unilateral visual loss	4 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	-	2 (14.3)
Respiratory signs	14 (16.1)	10 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	-	3 (21.4)
Breathing dysfunction	13 (14.9)	10 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	-	2 (14.3)
Inability to keep apnea more than 16 sec.	7 (8.0)	7 (17.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Ineffective cough	13 (14.9)	10 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	3 (21.4)
Dysautonomia	12 (13.8)	8 (20.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (5.6)	-	1 (7.1)

Other CNS dysfunction	22 (25.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (100)	-	4 (28.6)
Confusion	11 (12.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (50.0)	-	2 (14.3)
Seizures	6 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (33.3)	-	0 (0.0)
Nuchal rigidity	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	-	0 (0.0)
Frontal signs	4 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	-	1 (7.1)
Memory loss	5 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	-	2 (14.3)
Aphasia	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	-	0 (0.0)
Cerebellar signs	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	-	1 (7.1)
Parkinsonism/Tremor/Myoclonus	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	-	1 (7.1)
MRC scale - median (IQR)	56 (46-60)	48 (40-55)	60 (60-60)	60 (60-60)	60 (60-60)	-	56 (51-60)
m-RS	1	3 (7.5)	7 (87.5)	5 (83.3)	3 (16.7)	-	1 (7.1)
	2-3	11 (27.5)	1 (12.5)	1 (16.7)	10 (55.6)	-	6 (42.9)
	4-5	26 (65.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (27.8)	1 (100.0)	7 (50.0)
GDS	1	2 (5.0)					
	2-3	17 (42.5)					
	4-5	21 (52.5)					
Glasgow scale	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-15)	14 (9-14)	15 (15-15)	15 (15-15)
CSF examination							
Protein level (g/L) median (IQR)	0.93 (0.46-1.50)	1.09 (0.60-1.67)	0.97 (0.48-1.02)	0.31 (0.29-0.34)	0.55 (0.33-1.17)	0	1.26 (0.63-1.72)
White cell count (/mm³) median (IQR)	3 (0-9)	2 (0-4)	1 (0-1)	2 (1-5)	26 (0-155)	8	5 (2-20)
Positive ZIKV RT-PCR	9 (10.8)	1 (2.5)	0 (0.0)	2 (33.3)	5 (27.8)	-	1 (7.1)

When not specified, results are n (%). GCS: Glasgow Coma Score; mRS modified Rankin scale; GBS: Guillain Barre Syndrome; GDS: Guillain Barre Syndrome Disability Scale; MRC: medical research council

Table e-5: Electrophysiological findings in the 40 ZIKV patients with isolated GBS

	Isolated GBS (n = 40)
Not done	2 (5.0)
Not workable	2 (5.0)
Workable	36 (90.0)
Time between onset of neurological manifestations and EMG (days) – median (IQR)	12 (8-19)
Electrophysiological diagnosis	
Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	32/36 (88.9)
Acute motor axonal neuropathy	1/36 (2.8)
Unclassified ^a	3/36 (8.3)
Motor compound muscle action potential	
Reduced motor nerve conduction velocity	20/33 (60.6)
Prolonged distal latency	29/34 (85.3)
Temporal dispersion	5/33 (15.2)
Conduction block	18/33 (54.5)
Abnormal distal amplitude	26/34 (76.5)
F waves	
Prolonged latency	9/33 (27.3)
No response	18/33 (54.5)
Sensory conduction parameters	
Reduced sensory nerve conduction	12/32 (37.5)
Abnormal amplitude	19/32 (59.4)

When not specified, results are n (%); ^aThree patients which levels of certainty for the diagnosis of GBS were 2, 3 and 4 had equivocal studies (EMG performed at day 16, 5 and 18 respectively) that did not allow a subtype classification.

ATLAS ICONOGRAPHIQUE : Les atteintes neurologiques du Zika

1. ATTEINTE PERIPHERIQUE

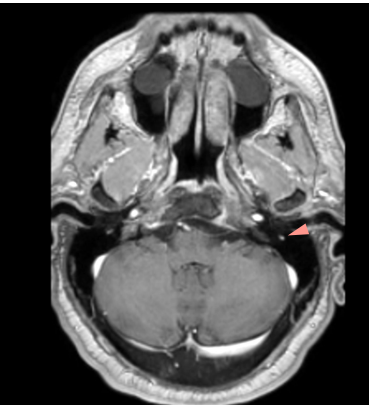
a. Prise de contraste des nerfs crâniens



Syndrome de Guillain Barré

IRM cérébrale en séquence 3DT1 Gadolinium, en reconstruction axiale.

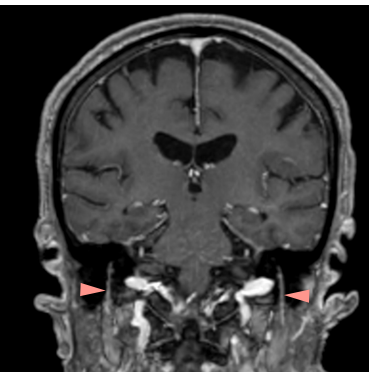
Prise de contraste des deux nerfs faciaux (VII). La prise de contraste est homogène et concerne la première portion, le ganglion géniculé et la deuxième portion du VII.



Diplégie faciale isolée

IRM cérébrale en séquence 3DT1 Gadolinium, en reconstruction axiale.

Prise de contraste des deux nerfs faciaux de la deuxième portion.



Forme mixte

IRM cérébrale en séquence 3DT1 Gadolinium, en reconstruction coronale

Prise de contraste des deux nerfs faciaux dans leur deuxième portion.

b. Prise de contraste des racines



Syndrome de Guillain Barré

IRM médullaire à l'étage lombosacrée, en séquence T1 Gadolinium, coupe sagittale.

Prise de contraste des racines de la queue de cheval



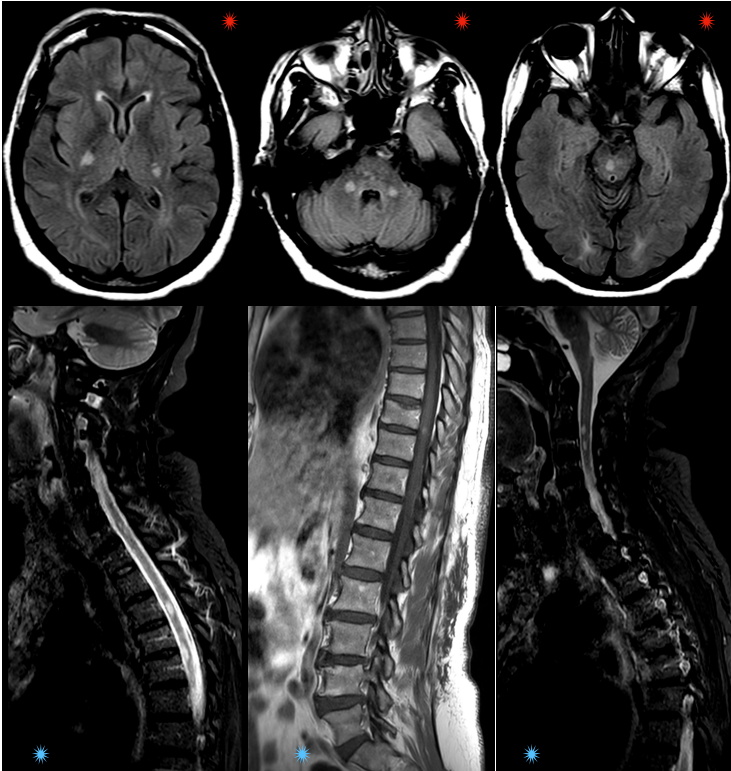
Forme mixte

IRM pan-médullaire séquence T1 Gadolinium, coupe sagittale.

1. ▲ Prise de contraste peu étendue au niveau de T1-T2. (*Lésion de myélite longitudinale étendue sur les séquences STIR*)
2. ↑ Prise de contraste du cône terminal
3. ▲ Prise de contraste des racines de la queue de cheval.

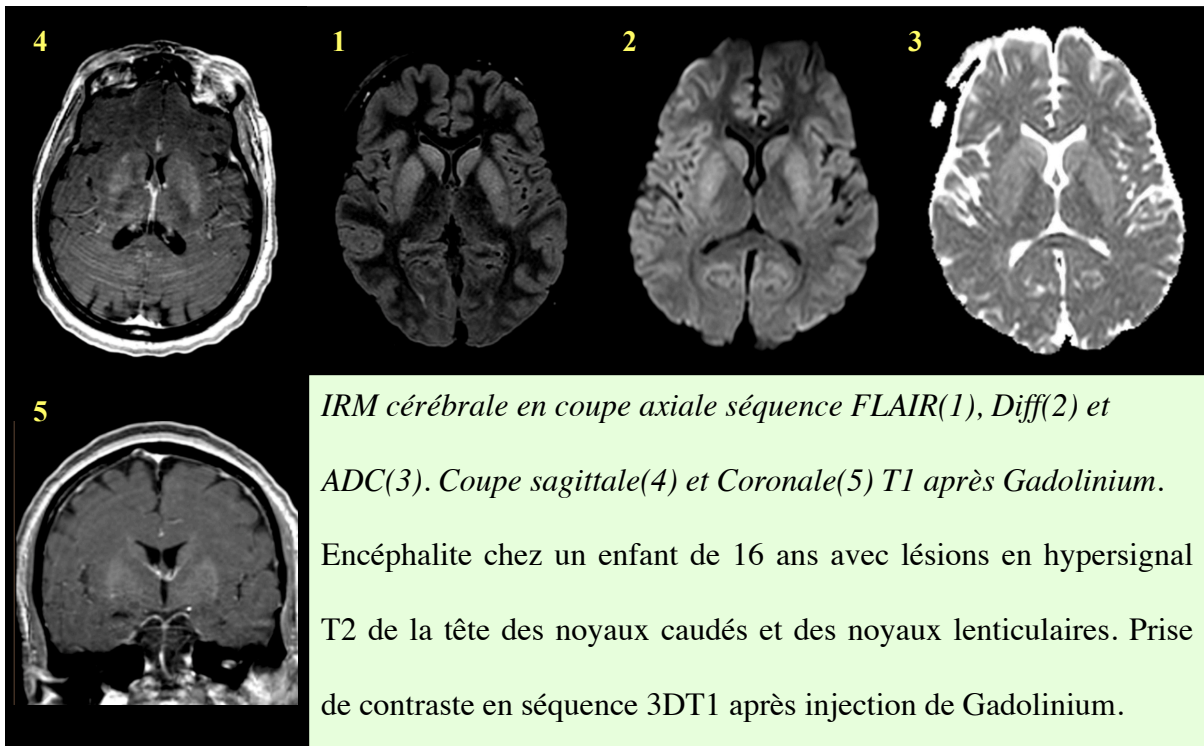
1. ATTEINTE CENTRALE

a. Forme de type ADEM



IRM cérébrale en coupe axiale FLAIR et médullaire à l'étage cervical en coupe sagittale STIR et à l'étage lombaire en coupe sagittale T1 Gadolinium

1. * Lésions nodulaires disséminées symétriques des faisceaux pyramidaux, des pédoncules cérébelleux, de la zone pontique para-médiane droite.
2. * Lésions nodulaires étagées de myélite transverse, avec prise de contraste au niveau thoracique.

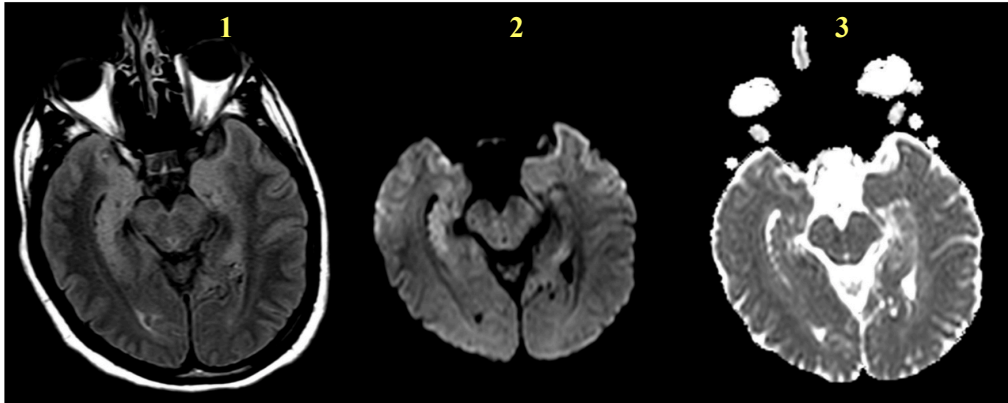


IRM cérébrale en coupe axiale séquence FLAIR(1), Diff(2) et

ADC(3). Coupe sagittale(4) et Coronale(5) T1 après Gadolinium.

Encéphalite chez un enfant de 16 ans avec lésions en hypersignal T2 de la tête des noyaux caudés et des noyaux lenticulaires. Prise de contraste en séquence 3DT1 après injection de Gadolinium.

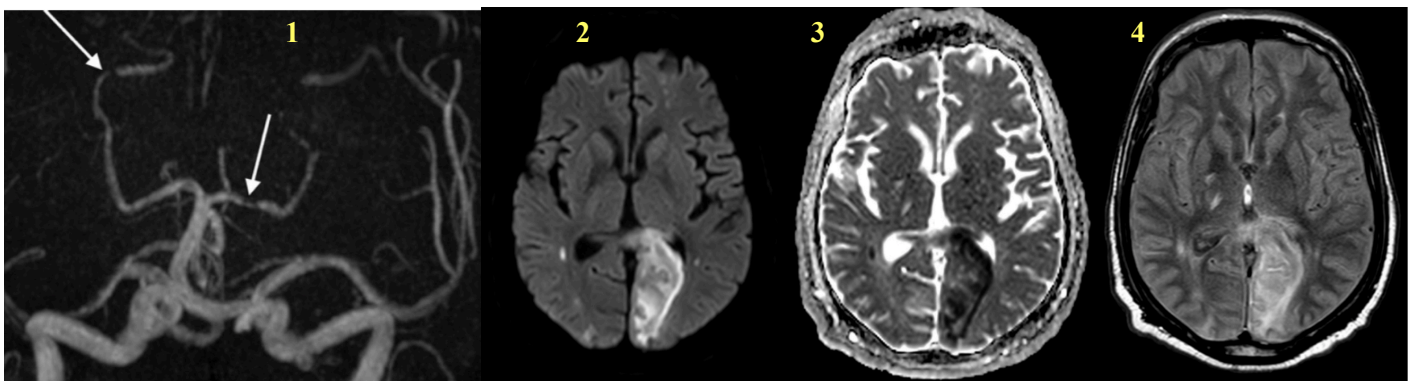
c. Atteinte temporale



IRM cérébrale en coupe axiale séquence FLAIR (1), Diff(2) et ADC(3).

Encéphalite à ZIKV révélée par des troubles méninges hypersignal temporel diffusion et FLAIR bilatéral, iso-ADC prédominant à droite.

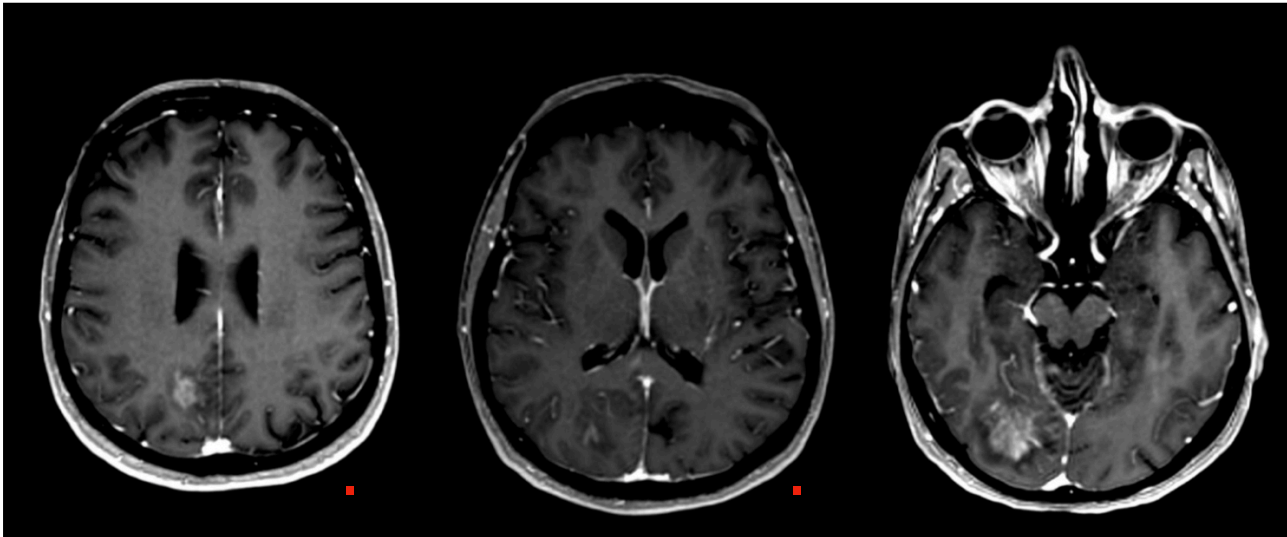
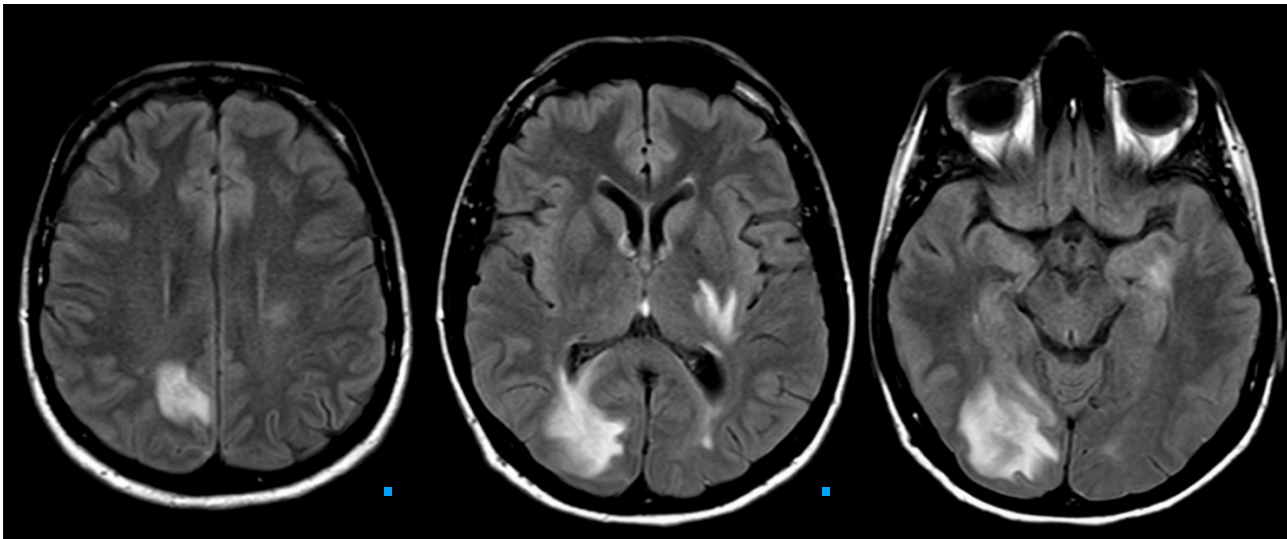
d. Vascularite



IRM cérébrale en reconstruction 3D TOF(1), coupe axiale Diff(2), ADC(3) et FLAIR (4).

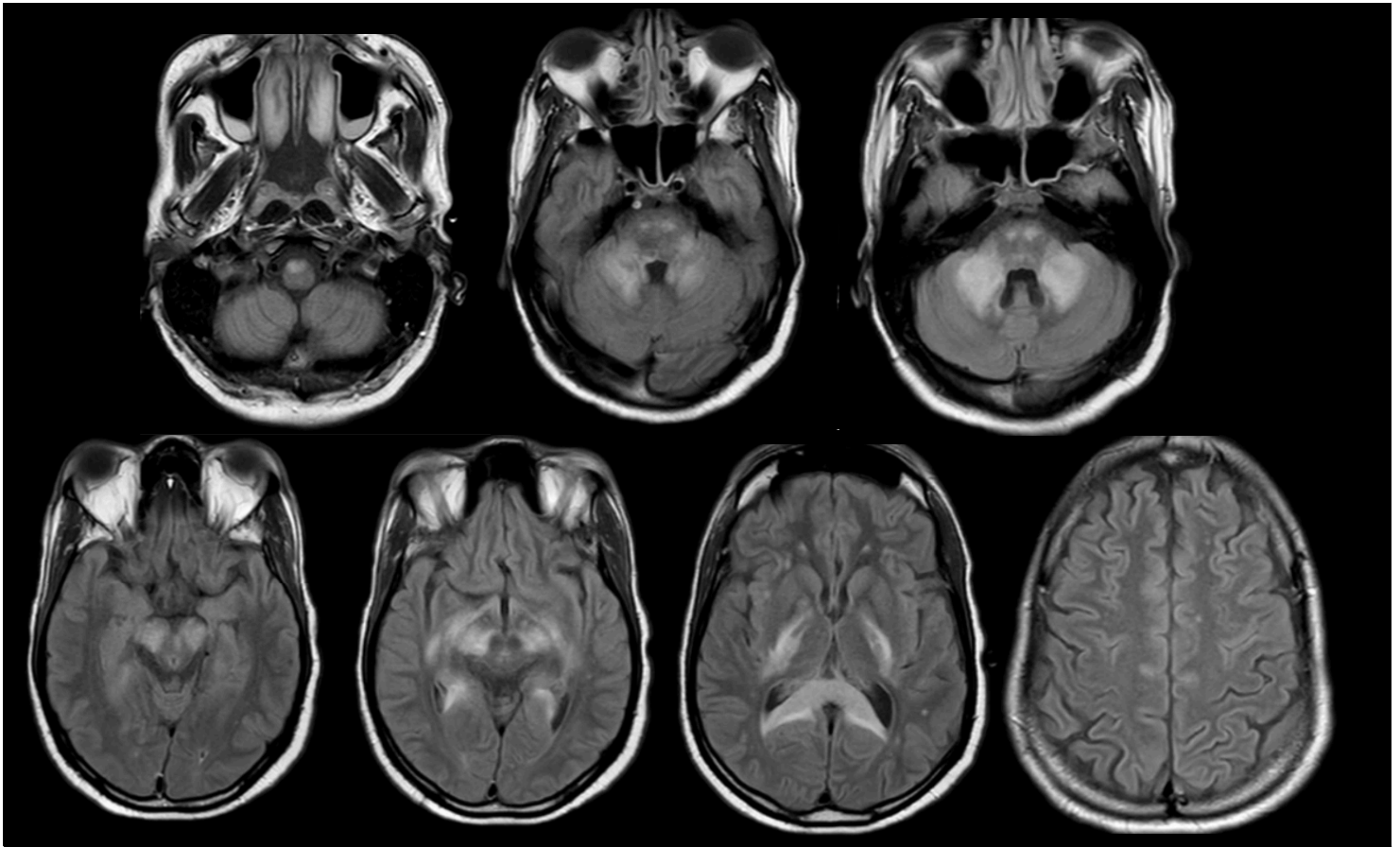
Infarctus récents (hypersignal diffusion en restriction d'ADC) multi-focaux dans le territoire de l'artère cérébrale postérieure (ACP) gauche profond et punctiforme dans le territoire de l'ACP droite superficielle en regard de sténoses bilatérale des ACP en TOF, dans les suites du Zika.

e. Atteinte neurologique mixte



IRM cérébrale en coupe axiale FLAIR (■), Axiale T1 Gadolinium (■). Séquence médullaire sagittale STIR (■).

1. Hypersignaux multifocaux de la substance blanche avec une lésion pariétale droite postérieure touchant le splénium du corps calleux, un hypersignal FLAIR sous cortical en doigt de gant, prenant le contraste après injection. Lésion en hypersignal FLAIR de la capsule interne et externe gauche avec prolongement vers le lobe temporal gauche.
2. Lésions médullaires de type longitudinale extensive au niveau thoracique et lombaire.

f. Encéphalite

IRM cérébrale en coupe axiale étagée , séquence FLAIR

Forme agressive d'encéphalite. Lésions en hypersignal FLAIR étendues et symétriques touchant le cortex frontal, les capsules internes, le splénium du corps calleux, le diencéphale, les faisceaux pyramidaux, les deux pédoncules cérébelleux moyens et les voies motrices à la partie antérieure du bulbe.

CONCLUSION - DISCUSSION

Les affections neurologiques de l'infection par le virus ZIKV sont précoces et restent heureusement rares au décours de l'infection. Le risque de développer une complication neurologique du Zika aux Antilles, sur la base des données de notre étude, peut-être estimé à 2,28 cas/10 000 infections. Notre étude a ainsi mis en évidence dans notre population que la fréquence des formes neurologiques périphériques représentent 62,1% des cas et les atteintes du système nerveux central 21,8% des cas. Des atteintes mixtes centrales et périphériques sont possibles dans 16,1% des cas.

Ces complications touchent les adultes mais nous avons été les premiers à montrer que les enfants étaient également touchés. Lors de cette étude 6 enfants ont présentés des complications neurologiques variés au décours du Zika. Cette observation incite, en cas d'épidémie virale, à protéger cette population par des mesures individuelles adaptées.

La complication neurologique la plus fréquemment observée dans notre série est le syndrome de Guillain-Barré. La fréquence des SGB dans notre population peut-être calculée à 0,53 cas pour 10 000 infections ce qui semble plus faible que ce qui a été précédemment rapporté⁽¹⁰⁾. Ceci peut-être expliqué par les critères stricts de sélection des patients que nous avons utilisés. Néanmoins ce risque semble plus élevé que pour les autres flavivirus⁽⁸⁻⁹⁾. Sur le plan clinique, le SGB post-Zika dans notre étude se présente comme une polyradiculonévrite aiguë typique sensitivo-motrice symétrique associée à une atteinte faciale fréquente bilatérale dans près de 50% des cas, ce qui est cohérent avec les différentes séries publiées à ce jour⁽³⁴⁾. Nous avons retrouvé dans notre série, un délai entre l'infection et le début des symptômes neurologiques court. Ces résultats étant semblables aux autres séries de SGB. La médiane entre les signes infectieux et neurologiques est inférieure à 6 jours. Pour d'autres agents infectieux ce délai est généralement plus

long, supérieur à 9 jours⁽³⁵⁾. Un délai de déclenchement des signes neurologiques court (inférieur à 9 jours) est également rapporté dans les SGB reliés au flavivirus (par exemple la médiane est de 1-3 jours pour les cas liés au DENV⁽³⁶⁾). Sur le plan électrophysiologique, la forme la plus souvent décrite dans les séries d'Amérique du Sud et la nôtre sont des formes démyélinisantes (AIDP)⁽³⁷⁾. D'autres séries, notamment celle de Polynésie, font état d'un phénotype moteur axonal prédominant (AMAN)⁽⁶⁾. Les différences observées entre ces phénotypes cliniques et électrophysiologiques pourraient être expliquées par des facteurs génétiques liés à l'hôte (formes AMAN plus incidente dans certaine population notamment en Polynésie), et/ou par des mutations avec acquisition de facteur de virulence spécifique du virus au cours du temps⁽³⁸⁾. De plus, l'absence de contrôle systématique de nos explorations électrophysiologiques à distance a pu sous-estimer les formes axonales (pranodopathies) dans notre étude⁽³⁹⁾

La gravité et la récupération à long terme des SGB, dans notre étude, est moins bonne, comparativement aux données issues de la cohorte internationale prospective des SGB non lié au Zika (IGOS)⁽⁴⁰⁾. Aucune donnée similaire n'a été décrite sur des cohortes de SGB lié au ZIKV. Nos patients ont nécessité plus de ventilation mécanique à la phase aiguë (37.5%) comparativement aux données de l'IGOS(19%)⁽⁴⁰⁾, ce qui pourrait expliquer le moins bon pronostic de récupération à long terme⁽⁴¹⁾. Enfin nous avons été les premiers à décrire le rôle de la positivité de la RT-PCR dans le sang, les urines ou le liquide cérébro-rachidien (LCR), qui serait corrélé à la gravité des complications neurologiques du ZIKV. Bien que le mécanisme principal à l'origine des SGB soit une réaction auto-immune, ce résultat indique qu'un mécanisme de neuro-invasion direct du ZIKV pourrait se combiner au mécanisme immunitaire des SGB, d'autant que comme nous l'avons vu précédemment une réplication du ZIKV est possible au niveau du système nerveux périphérique⁽²⁴⁾. Ainsi l'excrétion virale prolongée dans les liquides biologiques pourrait ainsi favoriser la neuro-invasion du ZIKV et provoquer de plus lourdes séquelles. Mais peu de données sur le pronostic et le

suivi à long terme sont disponibles et des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Dans notre étude les atteintes isolées des paires crâniennes font partie des manifestations cliniques du ZIKV. Ces affections concernent surtout les nerfs oculomoteurs (III, IV), le nerf vestibulo-cochléaire (VIII) et le nerf facial (VII). Ces atteintes ont déjà été rapportées au cours de SGB liés au ZIKV mais jamais de manière isolée⁽⁴²⁾. Une atteinte du VIII est possible dans les syndromes congénitaux du ZIKV au même titre que des paralysies des nerfs oculomoteurs⁽⁴³⁾. Le délai entre les symptômes infectieux et la paralysie des nerfs crâniens est courte (médiane de 3 jours), comme dans les SGB. Le DENV et le WNV peuvent également être responsables d'atteintes oculomotrices⁽⁴⁴⁾. Ces constatations évoquent un mécanisme de neurotoxicité directe comme il est observé avec d'autres agents infectieux tel que le WNV⁽⁴⁵⁾. Néanmoins les études autopsiques des nerfs crâniens n'ont pas retrouvées de ZIKV dans les nerfs faciaux et oculomoteurs au cours des complications périphériques du ZIKV suggérant un mécanisme immunitaire⁽⁴⁶⁾. De plus l'absence d'ARN du ZIKV dans le LCR et l'évolution clinique souvent favorable, renforcent l'hypothèse immunitaire. Il pourrait s'agir ainsi de variants phénotypiques de SGB. En effet, les atteintes oculomotrices pourraient s'apparenter à des syndromes de Miller-Fisher et les atteintes faciales isolées à des phénotypes « diplégie parésie »⁽⁴⁷⁾. Néanmoins l'atteinte du nerf cochléo-vestibulaire n'est pas fréquente dans les polyradiculonévrites bien que décrite⁽⁴⁸⁾. Dans plusieurs phénotypes de SGB, les critères diagnostiques de Brighton sont mis en défaut de même que les explorations électrophysiologiques qui peuvent être normales⁽⁴⁹⁾. Ceci témoigne d'une grande hétérogénéité d'expression clinique et électrophysiologique des polyradiculonévrites⁽⁴⁷⁾.

Nous avons décrit six autres manifestations neurologiques périphériques, qui se présentent comme des troubles sensitifs plus ou moins transitoires, parfois associés à des déficits sensitifs et/ou des

altérations électrophysiologiques. Des cas similaires de neuropathies sensibles transitoires ont été décrites⁽³⁰⁾. Ces manifestations pourraient être également des formes « frustes » ou paucisymptomatique de polyradiculonévrite aiguë ou des atteintes directes du virus au sein du nerf périphérique⁽²⁴⁾. En effet certains patients présentent des troubles sensitifs persistants alors que les polyradiculonévrites frustes sont le plus souvent de bon pronostic de récupération⁽⁴⁷⁾. Enfin nous n'avons pas retrouvé de dysautonomie isolée, comme décrit dans certaines séries de la littérature⁽⁵⁰⁾. Là encore il pourrait s'agir d'un variant de SGB nommée pan-dysautonomie subaiguë, mais celui-ci n'a pas été observé aux Antilles. Ainsi l'expression des formes cliniques du Zika pourrait dépendre également de facteurs biologiques liés à l'hôte.

Pour conclure, lors de la pandémie, en fonction des populations touchées par le ZIKV, il a été décrit des complications neurologiques périphériques variées. Le caractère neuro-invasif du ZIKV pourrait expliquer certaines spécificités par rapport aux atteintes périphériques similaires d'origines différentes. Certaines formes cliniques telles que les SGB axonaux, ou encore les paralysies des nerfs crâniens ou une dysautonomie isolée n'ont été décrites que dans certains pays. Il pourrait ainsi y avoir dans l'éventail des phénotypes cliniques une influence importante de la population touchée par le virus.

En ce qui concerne les affections du système nerveux central à présent, le ZIKV semble provoquer de nombreuses pathologies cérébrales et médullaires au même titre que les autres flavivirus⁽⁵¹⁾. Le ZIKV peut provoquer dans un délai court des encéphalites, qui sont dominées par de la fièvre, des troubles de conscience, des déficits neurologiques focaux multiples, des crises convulsives⁽⁵²⁾ et peuvent parfois prendre l'aspect d'une confusion isolée⁽⁵³⁾. L'aspect en imagerie est très variable mais semble toucher préférentiellement les faisceaux pyramidaux, les structures temporales et les zones sous-corticales, mais l'imagerie peut être normale. Le ZIKV est

inconstamment retrouvé dans le LCR des patients, ce résultat, tout comme les données d'imagerie ne permet donc pas en routine d'exclure le diagnostic de méningo-encéphalite à ZIKV. Des aspects de vascularite avec le ZIKV est parfois observé. Il a été décrit, ainsi le premier cas d'infarctus cérébral chez un enfant au décours de l'infection⁽⁵⁴⁾, cette observation a également été faite chez les nouveaux nés et les foetus présentant une infection néonatale par le ZIKV, mais également dans d'autres cas d'encéphalites liées au ZIKV chez l'adulte⁽⁵⁵⁾. Un de nos patients au cours de sa maladie Zika a présenté des lésions ischémiques compatibles avec une vascularite (cf. atlas iconographique). Le ZIKV pourrait agir au niveau des vaisseaux sanguins grâce à sa protéine non structurale NS1 qui pourrait intervenir dans la dysfonction endothéliale et dans le déclenchement de ces phénomènes thrombotiques au même titre que d'autres flavivirus⁽⁵⁶⁾. Le premier cas de myélite transverse aiguë post-ZIKV a été décrit en Guadeloupe début 2016⁽⁵⁷⁾, suivi par 1 cas similaire en Octobre 2016⁽⁵⁸⁾ et 7 cas d'atteinte médullaire au cours d'une série de cas⁽⁵⁹⁾. Elles correspondent le plus souvent, sur le plan clinique et IRM à des myélites longitudinales extensives. Enfin plusieurs cas d'encéphalomyélites ont été décrit y compris dans notre étude, elles se rapprochent des encéphalo-myélites aiguës disséminées (ADEM). Les ADEM décrites dans le Zika touchent une population adulte, le caractère monophasique n'a pas été clairement établi et parfois une réaction cellulaire est possible dans le LCR. Néanmoins la cortico-sensibilité des anomalies IRM est bonne, tout comme chez nos patients traités⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

Sur le plan physiopathologique, là encore des recherches complémentaires sont nécessaires mais il est probable que les atteintes médullaires et/ou cérébrales soit peu différentes. L'explication la plus plausible serait encore une fois un mécanisme direct du ZIKV sur le système nerveux central. Car la neuro-invasion dans les faisceaux pyramidaux, les structures limbiques et sous-corticales ainsi que la moelle épinière est bien démontrée sur les modèles animaux infectés par le ZIKV. Les lésions cérébrales et médullaires ainsi observée chez l'animal sont similaires à celles observées in vivo chez

l'Homme⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Un mécanisme médié par des anticorps reste possible notamment pour expliquer les ADEM, des myélites extensives isolées ou encore certaines encéphalites ayant des aspects cliniques et d'imageries proches d'autres pathologies auto-immunes notamment les maladies inflammatoires démyélinisantes primitives du système nerveux (neuromyérite optique) et les encéphalites à auto-anticorps.

Enfin, nous avons été les premiers à décrire des formes mixtes de la maladie avec une atteinte conjointe du système nerveux central et périphérique. Les phénotypes sont peu nombreux et n'ont jamais été rapportés auparavant. Trois de ces affections, ont été classées ainsi par la présence de signes pyramidaux au décours de SGB et notamment la présence de signe de Babinski. Des signes d'irritation pyramidale notamment des réflexes ostéo-tendineux vifs sont parfois observés dans les SGB⁽⁶⁴⁾, mais il n'a jamais été décrit de signe de Babinski. Ces cas pourraient illustrer une neuro-invasion du ZIKV au niveau de la corne antérieure de la moelle. Cette propriété a été retrouvée sur des modèles animaux⁽²⁰⁾. Sur les 6 autres cas de SGB initiaux nous avons noté une atteinte conjointe de la moelle cervicale dans 2 cas, une prise de contraste du cône terminal dans 3 autres cas et une atteinte encéphalitique à l'IRM dans un dernier cas. Les formes neurologiques mixtes qui étaient de présentation centrale initiale, combinaient 2 ADEM avec une atteinte radiculaire, deux encéphalites associées à des polyradiculonévrites et enfin un cas de myélo-radiculite. Ces affections semblent spécifiques au ZIKV. Les méningo-radiculites ont déjà été décrites dans le WNV tout comme les atteintes de la corne antérieure de la moelle⁽⁹⁾. Le lien entre le ZIKV n'a pu être formellement démontré, mais ces présentations sont très atypiques et correspondent à peu de diagnostics alternatifs. Elles pourraient rendre compte sur le plan physiopathologique à la coexistence de mécanismes indirects auto-immuns et directs viro-toxiques. Cela incite à rechercher des signes centraux chez tous les patients présentant une atteinte périphérique et vice et versa en cas de complication du Zika et de manière plus large en neuro-infectiologie, pour pouvoir mieux analyser

et comprendre les mécanismes physiopathologiques de ces atteintes neurologiques notamment.

Pour conclure, le ZIKV est responsable de nombreuses pathologies neurologiques, plus ou moins incidentes. Les phénotypes peuvent être propres à l'hôte et à la souche virale en circulation. Les manifestations périphériques sont dominées par des pathologies neurologiques à médiation humorale, pourtant le ZIKV semble avoir un effet direct sur les nerfs périphériques expliquant entre le délai court d'apparition des symptômes neurologiques et le pronostic de récupération moindre des SGB. Les formes neurologiques centrales sont moins fréquentes, mais encore plus hétérogènes que les formes périphériques. Elles résulteraient d'une neuro-invasion du ZIKV et de sa réplication dans le système nerveux central. Malgré tout les mécanismes neuro-infectieux et immunitaires semblent le plus souvent combinés chez nos patients expliquant certaines spécificités et anomalies observées dans les pathologies engendrées par le ZIKV. De même la description de formes mixtes associant des polyradiculonévrites à des lésions de myélite ou des lésions cérébrales renforce cette hypothèse. Le pronostic des complications est lui aussi variable mais il pourrait être corrélé au poids des mécanismes neuro-infectieux directs, car les lésions générées dans le système nerveux seraient moins réversibles que celles liées à la production d'auto-anticorps. Ainsi, l'analyse rigoureuse du profil des patients atteints du Zika doit permettre la mise en place de solutions thérapeutiques personnalisées au vu de ces mécanismes neuro-physiopathologiques. De la même manière, le développement d'une vaccination contre le ZIKV pourrait nettement réduire le pronostic de ces affections.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Song BH, Yun SI, Woolley M, Lee YM. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *J Neuroimmunol*. 2017 Jul 15;308:50-64. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.03.001. Epub 2017 Mar 3.
2. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jul;29(3):487-524.
3. Polen KD, Gilboa SM, Hills S, et al. Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for men with possible Zika virus exposure — United States, August 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:868-71.
4. PAHO/WHO. Zika Resources: Case Definitions. Pan American Health Organization/ World Health Organization. 2016. Available at: www.paho.org/hq/index.php
5. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabié A, Callier C, Carles G, Cassadou S, Césaire R, Douine M, Herrmann-Storck C, Kadhel P, Laouénan C, Madec Y, Monthieux A, Nacher M, Najjioullah F, Rousset D, Ryan C, Schepers K, Stegmann-Planchard S, Tressières B, Voluménie JL, Yassinguez S, Janky E, Fontanet A. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *N Engl J Med*. 2018 Mar 15;378(11):985-994.
6. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016;387:1531-9
7. Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, et al. Zika virus and the Guillain–Barré Syndrome — case series from seven countries. *N Engl J Med* 2016;375:1598-601.
8. Sahu R, Verma R, Jain A, Garg RK, Singh MK et al (2014) Neurologic complications in dengue virus infection: a prospective cohort study. *Neurology* 83:1601–1609
9. Davis LE, DeBiasi R, Goade DE, Haaland KY, Harrington JA et al (2006) West Nile virus neuroinvasive disease. *Ann Neurol* 60:286–300
10. Mier-Y-Teran-Romero L, Delorey MJ, Sejvar JJ, Johansson MA. Guillain-Barré syndrome risk among individuals infected with Zika virus: a multi-country assessment. *BMC Med* 2018;16:67.
11. Halpin AL, Gu W, Wise ME, Sejvar JJ, Hoekstra RM, Mahon BE. Post-Campylobacter Guillain Barré syndrome in the USA: secondary analysis of surveillance data collected during the 2009-2010 novel influenza A (H1N1) vaccination campaign. *Epidemiol Infect* 2018;146:1740-5.
12. Chaumont H, Roze E, Tressières B, Lazarini F, Lannuzel A. Central nervous system infections in a tropical area: influence of emerging and rare infections [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. *Eur J Neurol*. 2020;10.1111/ene.14422.
13. Nicastrì E, Castilletti C, Liuzzi G, Iannetta M, Capobianchi MR, Ippolito G. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Euro Surveill*. 2016 Aug 11;21(32):30314.
14. Joguet G, Mansuy JM, Matusali G, Hamdi S, Walschaerts M, Pavili L, Guyomard S, Prisant N, Lamarre P, Dejuq-Rainsford N, Pasquier C, Bujan L. Effect of acute Zika virus infection on sperm and virus clearance in body fluids: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*.

2017 Nov;17(11):1200-1208.

15. Kuno G. 2003. Serodiagnosis of flaviviral infections and vaccinations in humans. *Adv Virus Res* 61:3–65. [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-3527\(03\)61001-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-3527(03)61001-8).
16. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol*. 2015; 89(17):8880–8896. Epub 2015/06/19.
17. Nowakowski TJ, Pollen AA, Di Lullo E, Sandoval-Espinosa C, Bershteyn M, Kriegstein AR. Expression analysis highlights AXL as a candidate Zika virus entry receptor in neural stem cells. *Cell Stem Cell*. 2016; 18(5):591–596. Epub 2016/04/04.
18. Johnson, RT. *Viral infections of the nervous system*. 2nd. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. Pathogenesis of CNS infections; p. 35-59
19. Tsunoda I, Omura S, Sato F, et al. Neuropathogenesis of Zika Virus Infection : Potential Roles of Antibody-Mediated Pathology. *Acta Med Kinki Univ*. 2016;41(2):37-52.
20. Zukor K, Wang H, Siddharthan V, Julander JG, Morrey JD. Zika virus-induced acute myelitis and motor deficits in adult interferon $\alpha\beta/\gamma$ receptor knockout mice. *J Neurovirol*. 2018;24(3): 273-290.
21. Onorati M, Li Z, Liu F, Sousa AMM. Zika Virus Disrupts Phospho-TBK1 Localization and Mitosis in Human Neuroepithelial Stem Cells and Radial Glia. *Cell Rep*. 2016 Sep 6;16(10): 2576-2592.
22. Tang, H., Hammack, C., Ogden, S.C., Wen, Z., Qian, X., Li, Y., Yao, B., Shin, J., Zhang, F., Lee, E.M., Christian, K.M., Didier, R.A., Jin, P., Song, H., Ming, G.L., 2016. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell* 18, 587–590.
23. Ledur PF, Karmirian K, Pedrosa CDSG, Souza LRQ, Assis-de-Lemos G, Martins TM, Ferreira JCCG, de Azevedo Reis GF, Silva ES, Silva D, Salerno JA, Ornelas IM, Devalle S, Madeiro da Costa RF, Goto-Silva L, Higa LM, Melo A, Tanuri A, Chimelli L, Murata MM, Garcez PP, Filippi-Chiela EC, Galina A, Borges HL, Rehen SK. Zika virus infection leads to mitochondrial failure, oxidative stress and DNA damage in human iPSC-derived astrocytes. *Sci Rep*. 2020 Jan 27;10(1):1218.
24. Oh Y, Zhang F, Wang Y, Lee EM, Choi IY, Lim H, Mirakhori F, Li R, Huang L, Xu T, Wu H, Li C, Qin CF, Wen Z, Wu QF, Tang H, Xu Z, Jin P, Song H, Ming GL, Lee G. Zika virus directly infects peripheral neurons and induces cell death. *Nat Neurosci*. 2017 Sep;20(9):1209-1212.
25. Nunes BTD, Fontes-Garfias CR, Shan C, Muruato AE, Nunes JGC, Burbano RMR, Vasconcelos PFC, Shi PY, Medeiros DBA. Zika structural genes determine the virulence of African and Asian lineages. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):1023-1033.
26. Lanciotti RS, Lambert AJ, Holodniy M, Saavedra S, del Carmen Castillo Signor L. Phylogeny of Zika virus in Western Hemisphere, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22(5):933–935.
27. Kusunoki S, Kaida K. Antibodies against ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and related disorders. *J Neurochem*. 2011;116(5):828-832.
28. Willison HJ. The immunobiology of Guillain-Barré syndromes. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(2):94-112.
29. Nico D, Conde L, Rivera-Correa JL, et al. Prevalence of IgG Autoantibodies against GD3 Ganglioside in Acute Zika Virus Infection. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:25.

30. Tsunoda I, Omura S, Sato F, et al. Neuropathogenesis of Zika Virus Infection : Potential Roles of Antibody-Mediated Pathology. *Acta Med Kinki Univ.* 2016;41(2):37-52.
31. Venkatesan A. Immune-mediated encephalitis for the infectious disease specialist. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(3):251-258.
32. CIRE Antilles/CIRE Guyane. Bulletin de veille sanitaire. N°1 ; Janvier 2017.
33. Gallian P, Cabié A, Richard P, et al. Zika virus in asymptomatic blood donors in Martinique. *Blood.* 2017;129(2):263-266.
34. Leonhard SE, Bresani-Salvi CC, Lyra Batista JD, et al. Guillain-Barré syndrome related to Zika virus infection: A systematic review and meta-analysis of the clinical and electrophysiological phenotype. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(4):e0008264.
35. Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, Hughes RA. Epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(1):74-77.
36. Simon, O., Billot, S. D., Guyon, D., Daures, M., Descloux, E., Gourinat, A. C., et al.(2016). Early Guillain–Barré Syndrome associated with acute denguefever.*J.Clin. Virol.*77, 29–31.
37. 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.* 2017;88(3):266-271.
38. Musso D, Ko AI, Baud D. Zika Virus Infection - After the Pandemic. *N Engl J Med.* 2019;381(15):1444-1457.
39. Watrin L, Ghawché 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 Apr;95(14):e3257.
40. Jacobs BC, van den Berg B, Verboon C, et al. International Guillain-Barré Syndrome Outcome Study: protocol of a prospective observational cohort study on clinical and biological predictors of disease course and outcome in Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22(2): 68-76.
41. Fletcher DD, Lawn ND, Wolter TD, Wijdicks EF. Long-term outcome in patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation. *Neurology.* 2000;54(12):2311-2315.
42. da Silva IRF, Frontera JA, Bispo de Filippis AM, Nascimento OJMD; RIO-GBS-ZIKV Research Group. Neurologic Complications Associated With the Zika Virus in Brazilian Adults. *JAMA Neurol.* 2017 Oct 1;74(10):1190-1198.
43. Mulkey SB, Vezina G, Bulas DI, Khademian Z, Blask A, Kousa Y, Cristante C, Pesacreta L, du Plessis AJ, DeBiasi RL. Neuroimaging Findings in Normocephalic Newborns With Intrauterine Zika Virus Exposure. *Pediatr Neurol.* 2018 Jan;78:75-78.
44. Merle H, Donnio A, Jean-Charles A, et al. Ocular manifestations of emerging arboviruses: Dengue fever, Chikungunya, Zika virus, West Nile virus, and yellow fever. *J Fr Ophthalmol.* 2018;41(6):e235-e243.
45. Hart J Jr, Tillman G, Kraut MA, Chiang HS, Strain JF, Li Y, Agrawal AG, Jester P, Gnann JW Jr, Whitley RJ; NIAID Collaborative Antiviral Study Group West Nile Virus 210 Protocol Team. West Nile virus neuroinvasive disease: neurological manifestations and prospective longitudinal outcomes. *BMC Infect Dis.* 2014 May 9;14:248.

46. Dirlikov E, Torres JV, Martines R, et al. Postmortem Findings in Patient with Guillain-Barré Syndrome and Zika Virus Infection. *Emerging Infectious Diseases*. 2018;24(1):114-117.
47. Wakerley BR, Yuki N. Mimics and chameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *Pract Neurol*. 2015;15(2):90-99.
48. Ueda N, Kuroiwa Y. [Sensorineural deafness in Guillain-Barré syndrome]. *Brain Nerve*. 2008 Oct;60(10):1181-6.
49. Arányi Z, Kovács T, Sipos I, Bereczki D. Miller Fisher syndrome: brief overview and update with a focus on electrophysiological findings. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):15-e3.
50. Rodriguez Y, Rojas M, Ramirez-Santana C, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Anaya JM. Autonomic symptoms following Zika virus infection. *Clin Auton Res* 2018; 28: 211-4
51. Carod-Artal FJ. Neurological complications of Zika virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(5):399-410.
52. Pradhan F, Burns JD, Agameya A, et al. Case report: Zika virus meningoencephalitis and myelitis and associated magnetic resonance imaging findings. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97: 340-3
53. Rozé B, Najjioullah F, Signate A, et al. Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Malo Transm Eur Commun Dis Bull* 2016; 21
54. Landais A, Césaire A, Fernandez M, et al. ZIKA vasculitis: A new cause of stroke in children?. *J Neurol Sci*. 2017;383:211-213.
55. Carreaux G, Maquart M, Bedet A, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med* 2016; 374: 1595-6
56. Puerta-Guardo H, Glasner DR, Espinosa DA, Biering SB, Patana M, Ratnasiri K, Wang C, Beatty PR, Harris E. Flavivirus NS1 Triggers Tissue-Specific Vascular Endothelial Dysfunction Reflecting Disease Tropism. *Cell Rep*. 2019 Feb 5;26(6):1598-1613.e8.
57. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet*. 2016;387(10026):1481.
58. Palacios E, Clavijo-Prado C, Ruiz A, Arias Antun A, Julián Duran E. Longitudinal extensive transverse myelitis and Zika virus: A diagnostic challenge in a hospital in Colombia. *Neurologia*. 2019;34(3):204-206.
59. Anaya JM, Rodríguez Y, Monsalve DM, et al. A comprehensive analysis and immunobiology of autoimmune neurological syndromes Turing the Zika virus outbreak in Cúcuta, Colombia. *J Autoimmunity* 2017; 77: 123-38
60. Brito Ferreira ML, Antunes de Brito CA, Moreira ÁJP, et al. Guillain-Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis and encephalitis associated with Zika virus Infection in Brazil: detection of viral RNA and isolation of virus during late infection. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97: 1405-9
61. Niemeyer B, Niemeyer R, Borges R, Marchiori E. Acute disseminated encephalomyelitis following zika virus infection. *Eur Neurol* 2017; 77: 45-56
62. Galliez RM, Spitz M, Rafful PP, et al. Zika virus causing encephalomyelitis associated with immunoactivation. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: ofw203

63. Mohite D, Omole JA, Bhatti KS, Kaleru T, Khan S. The Association of Anti-Ganglioside Antibodies in the Pathogenesis and Development of Zika-Associated Guillain-Barré Syndrome. *Cureus*. 2020 Jul 3;12(7):e8983.
64. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):717-27. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1. Epub 2016 Mar 2.

Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud

Serment D'Hippocrate

Au moment d'être admis 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 prolongerai pas abusivement les agonies. 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.

Spectre clinique, pronostic et devenir à long terme des complications neurologiques du Zika

Résumé

Objectifs

Décrire l'ensemble des complications neurologiques post-natales, au décours de l'infection par le virus du Zika (ZIKV). Estimer la fréquence relative et les facteurs pronostiques de ces affections.

Matériel et méthode

Nous avons mené une étude épidémiologique descriptive observationnelle aux Antilles Française, durant l'épidémie de 2016, chez les patients présentant une ou des manifestation(s) neurologique(s) au décours d'une infection par le ZIKV

Résultats

Quatre vingt six patients, dont 6 enfants, ont été inclus dans notre étude. 95% des patients nécessitaient une hospitalisation. Les manifestations neurologiques par ordre de fréquence furent : des syndrome de Guillain-Barré (46%), des encéphalites et des encéphalomyélites (20,7%), des paralysies multiples des nerfs crâniens (9,2%), d'autres atteintes périphériques (6,9%) et un infarctus cérébral (1.1%). Quatorze patients (16,1%), dont 1 enfant, ont développés une atteinte mixte périphérique et central du système nerveux. Une ventilation mécanique fut nécessaire pour 21 patients, qui avaient tous une réplcation de l'ARN viral dans au moins un liquide biologique à leur admission. Deux adultes sont décédés de leur affection neurologique. Des données de suivi (médiane de 14 mois ; Intervalle intercartile, 13-17 mois) étaient disponible pour 76 patients. Un handicap résiduel (modified rankin score ≥ 2) était présent chez 19 (25%) des patients. Dans 6 cas (7,9%) le handicap fut sévère (modified Rankin score ≥ 4). Le risque d'handicap résiduel et de décès était significativement plus élevée (Odds ratio 9,19, Intervalle de confiance 1;12-75;22; $p=0,0039$) chez les patients ayant de l'ARN du ZIKV dans un liquide biologique à l'admission.

Conclusion

Les complications neurologiques du ZIKV sont polymorphes. Elles peuvent se manifester par des tableaux neurologiques périphériques, centraux ou mixtes. En cas d'épidémie, une atteinte neurologique mixte, combinant des signes d'atteinte périphérique et centrale, ou une paralysie d'une ou de plusieurs paires crâniennes doit orienter le clinicien vers une complication du ZIKV. Les séquelles neurologiques à long terme sont fréquentes. La détection du ZIKV par RT-PCR est un facteur de risque de séquelles à long terme. Le résultat de la RT-PCR à l'admission constitue donc un outil diagnostique et une information qui doit être prise en compte lors de la prise en charge des patients atteint de neuroZika.

MOTS CLES :

Adulte, encéphalite ; encephalo-myélite ; enfant ; handicap ; nerfs crâniens ; physiopathologie ; pronostic ; syndrome de Guillain-Barre ; ventilation mécanique ; virus Zika.

Long terms outcome in neuroZika : when biological diagnosis matters

Abstract

Objective

To characterize the full spectrum, relative frequency, and prognosis of the neurologic manifestations in Zika virus (ZIKV) postnatal infection.

Methods

We conducted an observational study in consecutive ZIKV-infected patients presenting with neurologic manifestations during the French West Indies 2016 outbreak.

Results

Eighty-seven patients, including 6 children, were enrolled. Ninety-five percent of all cases required hospitalization. Guillain-Barré syndrome was the most frequent manifestation (46.0%) followed by encephalitis or encephalomyelitis (20.7%), isolated single or multiple cranial nerve palsies (9.2%), other peripheral manifestations (6.9%), and stroke (1.1%). Fourteen patients (16.1%), including one child, developed a mixed disorder involving both the central and peripheral nervous system. Mechanical ventilation was required in 21 cases, all of whom had ZIKV RNA in at least one biological fluid. Two adult patients died due to neuroZika. Clinical follow-up (median 14 months; interquartile range, 13–17 months) was available for 76 patients. Residual disability (modified Rankin Scale score ≥ 2) was identified in 19 (25.0%) patients; in 6 cases (7.9%), disability was severe (modified Rankin Scale score ≥ 4). Among patients with ZIKV RNA detected in one biological fluid, the risk of residual disability or death was higher (odds ratio 9.19; confidence interval 1.12–75.22; $p = 0.039$).

Conclusions

NeuroZika spectrum represents a heterogeneous group of clinical neurologic manifestations. During an outbreak, clinicians should consider neuroZika in patients presenting with cranial nerve palsies and a mixed neurologic disorder. Long-term sequelae are frequent in NeuroZika. ZIKV reverse-transcription PCR status at admission can inform prognosis and should therefore be taken into consideration in the management of hospitalized patients.

KEYWORDS : Adult, child, cranial nerve disease, encephalitis, encephalomyelitis, Guillain-Barre syndrome, mechanical ventilation, physiopathology, prognosis, outcome, Zika virus

UFR de sciences médicales. Faculté de médecine Hyacinthe Bastaraud, Université des Antilles.
Code UAI : 9710731T. Campus de Fouillole. BP 145. 97154 Pointe-à-Pitre Cedex.

Spécialité : Neurologie