



HAL
open science

Formes graves de chikungunya : étude descriptive des patients hospitalisés en réanimation aux CHU de Pointe-à-Pitre et de Fort-de-France au cours de l'épidémie de 2014

Laura Crosby

► To cite this version:

Laura Crosby. Formes graves de chikungunya : étude descriptive des patients hospitalisés en réanimation aux CHU de Pointe-à-Pitre et de Fort-de-France au cours de l'épidémie de 2014. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01214734

HAL Id: dumas-01214734

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01214734>

Submitted on 25 Jul 2022

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.

UNIVERSITE DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE
2015

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
2015AGUY0869

FORMES GRAVES DE CHIKUNGUNYA

étude descriptive des patients hospitalisés en réanimation aux CHU de
Pointe-à-Pitre et de Fort-de-France au cours de l'épidémie de 2014

THESE

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

Le 21 septembre 2015

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

CROSBY Laura

Examineurs de la thèse :

Mr THIERY Guillaume, Professeur

Mr HOEN Bruno, Professeur

Mr CESAIRE Raymond, Professeur

Mme HERRMANN-STORCK Cécile, Docteur

UNIVERSITE DES ANTILLES ET DE LA GUYANE



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Présidente de l'Université : Corinne MENCE-CASTER

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Serge ARFI

Médecine interne

CHU de FORT- DE - FRANCE

Bruno HOEN

Maladies Infectieuses

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Pascal BLANCHET

Chirurgie Urologique

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

André-Pierre UZEL

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Pierre COUPPIE

Dermatologie

CH de CAYENNE

Thierry DAVID

Ophtalmologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Suzy DUFLO

ORL – Chirurgie Cervico-Faciale

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Georges JEAN-BAPTISTE

Rhumatologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

François ROQUES

Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

CHU de FORT- DE - FRANCE

Jean ROUDIE

Chirurgie Digestive

CHU de FORT- DE - FRANCE

Jean-Louis ROUVILLAIN

Chirurgie Orthopédique

CHU de FORT- DE - FRANCE

Didier SMADJA

Neurologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

André WARTER

Anatomopathologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

André CABIE

Maladies Infectieuses

CHU de FORT- DE - FRANCE

Philippe CABRE

Neurologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Raymond CESAIRE

Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Philippe DABADIE

Anesthésiologie/Réanimation

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Maryvonne DUEYMES-BODENES

Immunologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Régis DUVAUFERRIER

Radiologie et imagerie Médicale

CHU de FORT- DE - FRANCE

Annie LANNUZEL

Neurologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Louis JEHEL

Psychiatrie Adulte

Mathieu NACHER

CHU de FORT- DE - FRANCE

Epidémiologie

CH de CAYENNE

Guillaume THIERY

Réanimation

CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES

Magalie DEMAR

Parasitologie et Infectiologie

CH de CAYENNE

Professeurs des Universités Associé

Jeannie HELENE-PELAGE

Médecine générale

Cabinet libéral au Gosier

A mes juges,

Monsieur le Professeur Bruno HOEN,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef du service de Maladies Infectieuses et Tropicales au CHU de Pointe-à-Pitre

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse gratitude pour votre disponibilité et votre bienveillance concernant la relecture de mon travail et lors de mon semestre dans votre service.

Monsieur le Professeur Raymond CESAIRE,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Doyen de la Faculté de Médecine de Guadeloupe et Martinique
Chef du service de Virologie du CHU de Fort-de-France

Vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse, soyez assuré de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Madame le Docteur Cécile HERRMANN-STORCK

Praticien Hospitalier
Service de Virologie du CHU de Pointe-à-Pitre

Je vous remercie profondément d'avoir collaboré, par vos conseils avisés et votre travail, à la réalisation de cet article.

A mon directeur de thèse et président du jury,

Monsieur le Professeur Guillaume THIERY,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef du service de Réanimation - Grands Brûlés du CHU de Pointe-à-Pitre

Ton soutien constant et bienveillant, ta rigueur professionnelle, et surtout la générosité de ta personne, resteront, pour moi, un exemple rare et un modèle à suivre. Pour être mon mentor et ami, merci.

A mes co-auteurs,
MrRuddy Valentino, Caroline Perreau, Christophe Armand, Jeanne Cossic et Fatiha Najioullah,

Je vous remercie chacun chaleureusement de m'avoir permis de travailler à vos cotés sur ce projet.

Benjamin Madeux,

Chat noir des nuits de garde, compagnon de pause au scanner, et pour toutes ces heures passées ensemble à remplir des tableaux excel, à relire des dossiers et à s'arracher les cheveux... merci.

Pascale Piednoir,

J'ai eu l'honneur de t'avoir comme senior lors de mes premiers pas en réanimation, et ce n'est pas étranger à mon choix de persévérer dans cette voie. J'espère pouvoir profiter encore longtemps de tes conseils, même si je ne les écoute pas toujours...

Monique Meddour etNazerPetitpermontde l'équipe de réanimation,

Merci pour votre bonne humeur et votre aide dans la collecte des données et la pêche aux dossiers perdus...

A mon père, à Françoise et à mes frères,

Pour votre amour inconditionnel, qui est mon carburant, votre patience à toute épreuve, même quand je suis insupportable, et vos piques bien placées, quand j'ai besoin de relativiser.

David,

Parce que tu es ma force, mon courage et mon refuge, je t'aime.

Table des matières

I.	Formes graves de chikungunya : étude descriptive des patients hospitalisés en réanimation aux CHU de Pointe-à-Pitre et de Fort-de-France au cours de l'épidémie de 2014.	
	a. Introduction.....	1
	b. Patients et méthodes.....	3
	c. Résultats.....	6
	d. Discussion.....	15
	e. Conclusion.....	19
II.	Critically ill patients with chikungunya virus infection during the 2014 outbreak in the Carribean.	
	a. Introduction.....	20
	b. Patients and methods.....	22
	c. Results.....	25
	d. Discussion.....	34
	e. Conclusion.....	38
III.	Références bibliographiques.....	39

Formes graves de chikungunya : étude descriptive des patients hospitalisés en réanimation aux CHU de Pointe-à-Pitre et de Fort-de-France au cours de l'épidémie de 2014

Introduction

Le chikungunya est une infection virale vectorielle identifiée pour la première fois en Tanzanie en 1953.[1] Le virus du chikungunya (CHIKV) fait parti des alphavirus, de la famille desTogaviridae, et 3 sérotypesont été identifiés: l'ouest-africain, l'asiatique et l'est-central-sud-africain.[2,3]Le CHIKV est transmis par les moustiques du genre *Aedes*, et les deux principaux vecteurs responsables de grandes épidémies humaines sont *Ae.aegypti* et *Ae. albopicus*.

Des épidémies de chikungunya avaient été rapportées principalement en Afrique, en Asie du Sud-Est [4,5]et dans l'Océan Indien,[6,7] jusqu'en novembre 2013, date à laquelle des cas de chikungunya ont été identifiés pour la première fois à Saint-Martin, dans les Antilles françaises.[8]Ce fut le point de départ de la première épidémie de chikungunya dans lesCaraïbes et sur le continent américain. Selon l'organisation panaméricaine de santé (PAHO), au 19 décembre 2014, plus d'un million de cas confirmés ou suspectés avaient été rapportés dans 42 territoires à travers le continent américain, dont le Guatemala, le Salvador, la Colombie, le Panama,[9] ou Puerto Rico.[10] Aux Antilles françaises, 159 623 cas ont été rapportés depuis le début del'épidémie, représentant ainsi plus de 17% de la population totale.[11]

Pendant l'épidémie caribéenne, le seul vecteur potentiel était *Ae.aegypti*. Contrairement à la souche identifiée lors de l'épidémie de 2005 à la Réunion, celle impliquée dans les Caraïbes appartient au génotype asiatique, lié aux souches identifiées en Indonésie en 2007, en Chine en 2012 et aux Philippines en 2013, et dont la plupart présente une délétion de quatre acides aminés en NSP3.[12]

La présentation clinique de l'infection par le CHIKV associe en général une fièvre, des polyarthralgies invalidantes, des myalgies, et occasionnellement un rash maculopapuleux. [13]

L'infection est la plupart du temps bénigne, mais des formes graves ont été décrites.[14]Lors de l'épidémie de 2006 à La Réunion des formes engageant le pronostic vital et requérant une admission en réanimation ont été rapportées pour la première fois.[15]Toutefois, le rôle réel du chikungunya dans la sévérité de ces formes reste controversé.[16]

Pendant l'épidémie de 2013-2014 aux Antilles françaises, de nombreux patients ont nécessité une admission en réanimation. Le but de cette étude est de décrire leurs caractéristiques et leur évolution.

Patients et méthodes

Les deux unités de réanimation dans lesquelles s'est déroulée cette étude sont situées dans les Centres Hospitaliers Universitaires de Pointe-à-Pitre et de Fort-de-France, qui comprennent 862 et 1506 lits respectivement. Ce sont les deux CHU référents pour toutes les Antilles françaises (i.e Guadeloupe, Martinique, Saint-Martin et Saint-Barthélemy), desservant un bassin de population de 870 000 personnes.

Définition de cas

D'avril à septembre 2014 en Guadeloupe, et de février à septembre 2014 en Martinique, tous les patients consécutifs admis en réanimation avec une infection confirmée à chikungunya ont été inclus. Le diagnostic d'infection aiguë à chikungunya était évoqué devant toute fièvre récente accompagnée d'arthralgies, et confirmé soit par une PCR chikungunya positive soit par une sérologie IgM positive.

Confirmation biologique

Entre le premier et le quatrième jour de fièvre, seule la PCR était réalisée. Entre le cinquième et le dixième jour de fièvre, PCR et sérologie chikungunya étaient réalisées. Au delà de dix jours de fièvre, seule la sérologie était réalisée.

La PCR (RealStar®Chikungunya RT-PCR Kit 1.0 Altona diagnostic) était réalisée sur sang et sur liquide céphalo-rachidien (LCR), si disponible. Un test ELISA était réalisé par l'Institut Pasteur de Guadeloupe, selon les recommandations du Centre national de référence des

Arboviroses.[17]

Recueil des données

Les données recueillies incluaient: caractéristiques démographiques, données cliniques et biologiques des 24 premières heures après admission en réanimation, le besoin et la durée d'assistance respiratoire, d'un support par amine, d'épuration extra-rénale, durée de séjour en réanimation et dans l'hôpital, et évolution. La gravité de l'affection a été évaluée par le score Simplified Organ Failure Assessment (SOFA), et le Simplified Acute Physiology score (SAPS II) réalisé le jour de l'admission. [18]

Définition d'une défaillance d'organe

Les défaillances d'organe décrites ici sont définies par un stade 3 ou 4 du score SOFA.[19] La défaillance neurologique a été définie comme un score de Glasgow inférieur ou égal à neuf, la défaillance respiratoire par le recours à la ventilation mécanique avec un rapport $PaO_2:FiO_2$ inférieur à 200, la défaillance rénale comme une créatininémie supérieure à $300\mu\text{mol/L}$ ou une diurèse inférieure à 500mL par jour, et la défaillance circulatoire par le recours à un support par amine. Ces défaillances d'organe ont été évaluées durant les 48 premières heures suivant l'admission.

Définition des cas d'encéphalite

Le diagnostic d'encéphalite a été défini selon les critères de consensus du Consortium International sur l'Encéphalite. [20] Le diagnostic était évoqué chez les patients présentant un trouble de la vigilance, de conscience ou du comportement de plus de 24 heures, sans autre cause identifiée, et était considéré possible/probable si deux/trois ou plus critères mineurs

étaient associés parmi: fièvre supérieure à 38°C dans les 72 heures précédant ou suivant l'admission, crise comitiale non attribuable entièrement à une comitialité préexistante, des signes de focalisation neurologique d'apparition récente, plus de 5 leucocytes/mm³ dans le LCR, anomalie radiologique ou à l'EEG évoquant une encéphalite.

Le sepsis sévère et le choc septique ont été définis selon les définitions de la conférence internationale sur le Sepsis.[21]

Analyse statistique:

Les variables continues ont été rapportées en moyenne +/- SD ou en médiane et interquartiles, les variables discrètes en nombre ou pourcentage.

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Pointe-à-Pitre et la Commission Nationale Informatique et Libertés.

Résultats

Trente-sept patients présentant une infection aiguë à chikungunya confirmée ont été admis en réanimation en Guadeloupe, et 28 en Martinique. Les données cliniques et biologiques sont résumées dans le Tableau 1.

Trente-huit patients avaient une PCR chikungunya dans le sang positive, 34 avaient une recherche d'IgM spécifique du CHIKV positive (les deux étaient positives chez 7 patients). Le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'admission en réanimation était de 4 (3-7) jours. La recherche d'IgM spécifique de la dengue et la PCR dengue fut réalisée chez 26 patients, quatre patients avaient une sérologie positive en IgM.

L'âge médian était de 63 (52-70) ans, 41 patients (63%) étaient des hommes. Les principales co-morbidités associées étaient : l'hypertension, le diabète, l'insuffisance rénale chronique et l'insuffisance cardiaque. Trente-deux patients (49,2%) avaient au moins deux co-morbidités. Un patient sur six n'avait pas d'antécédent particulier.

Le score SAPS II médian à l'admission était de 39 (28-54). Cinquante-six patients (82,2%) avaient au moins une défaillance d'organe. Trente-quatre patients (52,3%) avaient au moins deux défaillances d'organe. Trente-sept patients (56,9%) nécessitèrent une assistance respiratoire. La durée médiane de séjour en réanimation fut de 6 jours (4-11). Dix-sept patients (26,1%), sont décédés durant leur hospitalisation en réanimation, un est décédé à l'hôpital après sortie du service de réanimation, la mortalité hospitalière totale était de 27,7%.

Les 65 patients ont été classés selon leur présentation clinique et le diagnostic principal retenu : 16 patients avaient des troubles neurologiques, 12 patients un sepsis sévère ou un choc septique, 18 avaient un œdème aigu du poumon (OAP) ou un choc cardiogénique, neuf une insuffisance rénale aiguë, quatre patients étaient drépanocytaires, et les 6 restants avaient d'autres diagnostics. La décompensation d'une pathologie sous-jacente durant l'infection par chikungunya fut considérée comme le diagnostic final chez 27 patients (41,5%).

Tableau 1: Caractéristiques cliniques, biologiques et évolution de 65 patients atteints d'infection aigüe à chikungunya et admis en réanimation

Caractéristiques	No (%)
Nombres de patients	65
Age médian, années (IQR)	63 (52-70)
Sexemasculin	41 (63)
Pathologie pré-existante	
Hypertension	36 (55.4)
Diabète	21 (32.3)
Insuffisance rénale chronique	13 (20)
Insuffisance cardiaque chronique	13 (20)
Pathologie auto-immune	5 (7.7)
Dont lupus	3 (4.6)
Drépanocytose	4 (6.2)
Sans antécédent	11 (16.9)
Confirmation diagnostique	
PCR	38 (58.4)
IgM	34 (52.3)
PCR et IgM	7 (10.8)
Biologie à l'admission	
Leucocytes, G/L (médiane, IQR)	10.2 (6.7-14.0)
Lymphocytes, G/L (médiane, IQR)	0.74 (0.4-0.96)
Lymphopénie < 1 G/L	42 (64.6)
Plaquettes, G/L (médiane, IQR)	150 (101-220)
Thrombopénie < 150 000/mm ³	33 (50.8)
Créatininémie, µmol/L (médiane, IQR)	142 (85-371)
CPK, UI/l (médiane, IQR)	699 (344-3799)
Rhabdomyolyse > 1000 UI/l	21 (32.3)
ALAT, UI/l (médiane, IQR)	37 (22 – 108)
CRP, mg/l (médiane, IQR)	66 (27 – 235)
Lactates artériels mmol/l (médiane, IQR)	2.2 (1.4-5.2)
Défaillance d'organe à l'admission*	
Hémodynamique	29 (44.6)
Rénale	27 (41.5)
Neurologique	18 (27.7)
Respiratoire	17 (26.2)
Hépatique	17 (26.2)
Hématologique	13 (20.0)
Variables associées aux techniques de réanimation	
SAPS II (médiane, IQR)	39 (28-54)
Support par amine §	30 (46.2)
Ventilation mécanique §	37 (56.9)
Epuration extra-rénale §§	20 (30.8)
Evolution	
Durée de séjour en réanimation, (médiane, IQR)	6 (4-11)
Durée de séjour intra-hospitalier, (médiane, IQR)	16 (8-24)
Mortalité en réanimation	17 (26.2)
Mortalité intra-hospitalière	18 (27.7)

*: défaillance d'organe définie comme un stade 3 ou plus du score de SOFA, §: Durant les 48 premières heures

§§: A n'importe quel moment durant le séjour en réanimation

Cas neurologiques

Atteintes du système nerveux central (SNC)

Dix patients ont présenté une atteinte du SNC. Les détails et résultats sont présentés dans le Tableau 2. Neuf patients ont eu un épisode d'hyper ou d'hypothermie associé à un trouble de la vigilance ou de la conscience, et six ont fait une crise comitiale. Une ponction lombaire a été réalisée chez huit patients : deux étaient anormales (i.e leucocytes > 5/mm³ et protéinorachie > 0.5g/L), deux autres avaient une protéinorachie augmentée mais une cellularité normale. Une PCR CHIKV sur le LCR fut réalisée chez cinq patients, dont quatre furent positives. Les cultures étaient stériles et la recherche d'autres infections virales associées aux encéphalites fut négative. Une ischémie du tronc basilaire a été révélée à l'imagerie chez deux patients. Chacun des dix patients avec atteinte du SNC a nécessité une assistance respiratoire. Trois sont décédés, dont les deux patients avec une ischémie dans le territoire du tronc basilaire. Deux des sept survivants ont retrouvé leur état antérieur, les cinq autres ont gardé des séquelles et ont nécessité une rééducation. Selon les recommandations du consortium international sur l'encéphalite, quatre patients avaient les critères pour une encéphalite probable, et un pour une encéphalite possible.

Syndrome de Guillain-Barré

Six patients ont été admis pour polyradiculonévrite aiguë. Tous ont présenté un tableau clinique typique du syndrome de Guillain-Barré. Cinq avaient une dissociation albumino-cytologique dans le LCR. La PCR CHIKV dans le LCR fut positive chez 2 des 3 patients chez qui elle a été réalisée. D'autres virus associés à la polyradiculonévrite aiguë, comme Epstein-Barrvirus ou cytomégalovirus, ne furent pas mis en évidence. Cinq patients ont nécessité une

assistance respiratoire pendant une période de 3 à 63 jours. Tous les patients ont été traités par perfusion d'immunoglobulines, et deux ont bénéficié de plasmaphérèses. Trois patients ont guéri sans séquelle, deux avec séquelles, un patient décéda après limitation des thérapeutiques actives.

Tableau 2: Atteintes du système nerveux central

Genre/ Age	Antécédents	Fièvre	Manifestations cliniques	LCR	Tests microbiologiques	Imagerie cérébrale (jour)	PCR CHIKV dans le LCR	VM (jours)	Survie en réanimati on
M/67		+	TDV paralysie faciale	NR		TDM (J1): AVC ischémique cérébelleux droit IRM (J1) AVC ischémique cérébelleux et du tronc cérébral	NR	11	Non
M/57	Vascularite indéterminée	+	TDV, convulsions	prot 3.21 glc 6.5 L 7 GR 13	PCR herpes dans le LCR négative	TDM (J1) normal TDM (J2): ischémie du tronc cérébral et de la région occipito-temporale	+	6	Non
M/65	Maladie de Parkinson	+	TDV	glc 4.5 prot 0.44 L 2 GR 24		TDM (J1) normal	NR	10	Oui
M/64**	Spondylarthrite ankylosante	+	TDV, convulsions, ataxie, dysphasie	L 0 GR 3 glc 4.3 prot 0.81	PCR herpes dans le LCR négative Ig M dengue négative sérologies VHC et syphilis négatives	TDM (J1) normal IRM (J2) normale	+	3	Oui
M/67*		0	TDV, convulsions	NR	Ig M dengue négative	TDM (J1) hypodensité cérébelleuse, lésions bilatérales du noyau lenticulaire IRM (J3): ischémie cérébelleuse et du pallidum	NR	8	Non
M/52**		+	confusion, hallucinations auditives	L 40 100% lymphocytes prot 1.05 glc 3.4	PCR HSV et VZV négatives	TDM (J1) normal	-	3	Oui
M/35	Traumatisme crânien ancien avec contusion frontale, comitialité, éthylisme	+	Convulsions, agitation	L: 3 GR 0 prot 0.3 glc 4.9		TDM (J1) normal	NR	5	Oui
M/77**	AVC ischémique transitoire	+	Convulsions, hémiparésie, paralysie faciale	L 2 prot 0.7 glc 4.5		TDM (J1) normal IRM (J8): hypersignal du cortex frontal	NR	22	Oui
M/73**	Ethylisme, AVC ischémique transitoire	hypothermie	TDV, convulsions, thrombopénie	L 0 GR 156 glc 6 prot 0.25	PCR leptospira négative, Ig M dengue, sérologies VIH, HTLV1, VHB et VHC négatives	TDM (J1): hypodensité des noyaux gris centraux IRM (J12): normale	+	13	Oui
M/77	AVC ischémique avec hémiparésie séquellaire, éthylisme	+	confusion	glc 3.1 prot 0.24 L 2	Sérologie VIH négative	IRM (J6): normale TDM (J18): lacune des noyaux gris centraux	+	36	Oui

Abbréviations: VM=ventilation mécanique, LCR= liquide céphalo-rachidien, TDV= troubles de la vigilance/conscience/comportement, L: leucocytes /mm3, GR: hématies /mm3, prot=protéinorachie g/L, glc= glycorachiemmol/L, NR= non réalisé, ** encéphalite probable, * encéphalite possible.

Cas cardiovasculaires

Sepsis sévères et choc septiques

Douze patients ont présenté un sepsis sévère ou un choc septique (Tableau 3). Une infection bactérienne a été identifiée cliniquement et/ou microbiologiquement chez cinq patients. Chez les sept autres patients, le seul pathogène mis en évidence fut le CHIKV.

Tableau3: Caractéristiques et évolution des patients atteints d'infection aigüe à chikungunya en sepsis sévère ou choc septique.

Genre/Âge (ans)	Documentation		Source	Amine	VM (jours)	Survie en réanimation
	Clinique	Microbiologique				
F/ 70	-	-	Non identifiée	+	0	Oui
F/ 73	+	-	Cholécystite	+	0	Oui
M/ 61	+	-	Pyélonéphrite	-	0	Non
M/ 54	-	-	Non identifiée	+	0	Oui
F/ 73	-	+	Bactériémie, <i>Pseudomonas mendocina</i>	+	1	Non
F/ 62	-	-	Non identifiée	-	0	Oui
M/ 38	+	+	Pneumopathie, <i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	5	Oui
M/ 63	-	-	Non identifiée	-	0	Oui
F/ 31	-	-	Non identifiée	-	0	Oui
F/ 43	-	-	Non identifiée	+	20	Non
M/ 77	-	-	Non identifiée	+	36	Oui
F/ 15	+	+	Purpura fulminans, <i>Neisseria meningitidis</i>	+	1	Non

M=masculin; F=féminin ; VM= ventilation mécanique

Oedème aigu du poumon (OAP)

Dix-huit patients ont été admis pour OAP ou choc cardiogénique (Tableau 4). Parmi eux, sept avaient une cardiopathie sous-jacente, et cinq une insuffisance rénale chronique terminale. Hormis pour 3 patients, il s'agissait d'une décompensation de pathologie chronique. Le diagnostic de myocardite fut évoqué chez un patient, mais ne put être confirmé devant l'absence d'examen diagnostique complémentaire.

Tableau 4: Choc cardiogéniques et oedèmes aigus du poumon

Genre/ Age	Antécédents	Facteur déclenchant	VM (jours)	Amine	Diagnostic	Survie en réanimation
F/78	ICC, diabète, hypertension	Pneumopathie <i>Chlamydia pneumoniae</i>	22	1	Décompensation d'ICC	Oui
M/76	ICC, hypertension	0	0	1	Décompensation d'ICC	Oui
F/67	hypertension, diabète, obésité	0	0	0	Oedème aigu du poumon	Oui
F/71	ICC, hypertension	Pneumopathie <i>Enterobacter cloacae</i> et <i>Staph. Aureus</i>	17	1	Décompensation d'ICC	Oui
M/59	diabète, IRCT	0	10	0	Oedème aigu du poumon	Oui
F/22	hypertension	Gestation	5	1	Décompensation cardiaque droite	Oui
M/77	ICC	Arrêt des traitements	6	1	Décompensation d'ICC	Non
F/65	ICC, hypertension	0	17	1	Décompensation d'ICC	Oui
F/78	0	0	6	0	ACR d'origine inconnue	Non
M/64	diabète, hypertension, IRCT	0	4	1	Oedème aigu du poumon	Oui
M/55	diabète, ICC, hypertension, obésité, IRCT	Crise hypertensive	0	0	Oedème aigu du poumon	Oui
F/75	ICC hypertension	0	14	1	Décompensation d'ICC	Non
F/62	diabète, hypertension, IRCT	0	23	1	Choc cardiogénique	Non
F/71	ICC, hypertension, éthylisme	0	0	0	Décompensation d'ICC	Non
F/79	hypertension, diabète, obésité	Syndrome coronarien aigu	3	1	Choc cardiogénique	Non
F/44	greffe rénale,	Syndrome coronarien aigu	0	0	Oedème aigu du poumon	Oui

F/39	hypertension, diabète	0	0	0	1	Myocardite possible	Oui
F/53	greffe rénale, IRCT, hypertension	0	0	0	0	Oedème aigu du poumon	Oui

Abbreviations: ICC = insuffisance cardiaque chronique, VM = ventilation mécanique, IRCT = insuffisance rénale chronique terminale, ACR: arrêt cardio-respiratoire

Défaillance rénale

Durant les 48 premières heures d'admission en réanimation, 27 patients (41,5%) ont présenté une insuffisance rénale aiguë. Cependant dans la plupart de ces cas, elle n'était que le résultat d'un état de choc. L'insuffisance rénale aiguë a été considérée comme le *primum movens* de l'admission en réanimation dans neuf cas, dont six dans un contexte de rhabdomyolyse (ie CPK > 1000 UI/L). Les facteurs aggravants retrouvés furent l'immobilisation prolongée due à des polyarthralgies invalidantes et/ou la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Trois patients avaient une insuffisance rénale chronique antérieure, et quatre ont nécessité une épuration extra rénale.

Drépanocytose

Quatre patients drépanocytaires connus furent admis en réanimation durant une infection aiguë à CHIKV. Leur SAPS II médian était de 11. Trois patients avaient un phénotype SS et furent admis pour un syndrome thoracique aigu ou une crise vaso-occlusive hyperalgique. Un patient, de phénotype SC, fut admis pour thrombopénie. Tous ont nécessité une transfusion de culots globulaires. Aucun n'a nécessité d'assistance respiratoire et l'évolution a été favorable chez tous les patients.

Causes de décès en réanimation

Dix-sept patients (26,2%) sont décédés en réanimation, leur âge médian était de 70 ans (62-77), le score SAPS II médian était de 59 (48-77). Neuf (52,9%) étaient hypertendus, sept (41,2%) étaient diabétiques, et onze (64,7%) avaient au moins deux co-morbidités. Deux patients sont décédés suite à une infection associée aux soins. Dix patients sont décédés après limitation ou arrêt des thérapeutiques actives.

Discussion

Dans cette étude, nous présentons une série de 65 patients atteints d'infection aiguë à chikungunyaet admis en réanimation durant l'épidémie caribéenne de 2013-2014. Bien que le CHIKV soit connu depuis plus de 60 ans, il a jusqu'à présent concerné les populations de pays en voie de développement, où l'accès à des techniques de réanimation est limité voire inexistant. Ainsi, peu de données sont disponibles sur les formes graves relevant de la réanimation. En effet, ces formes engageant le pronostic vital furent décrites pour la première fois à l'occasion d'une épidémie en 2005-2006 survenant sur l'île de La Réunion.[22] A notre connaissance, notre étude rapporte la plus importante cohorte de patients atteints d'infection aiguë à CHIKV nécessitant l'admission en réanimation et la deuxième jamais publiée.

Comme précédemment rapporté durant l'épidémie de La Réunion, les formes sévères n'ont concerné qu'un petit nombre de patients en regard de l'ampleur de l'épidémie. Il reste difficile d'affirmer si la sévérité de ces présentations cliniques est attribuable à un terrain fragilisé ou à une atteinte spécifique du CHIKV. De ce point de vue, nos résultats diffèrent en partie de ceux rapportés par Lemant et co.[15]

Dans notre série, les formes relevant de la réanimation concernaient principalement des personnes fragilisées par des pathologies sous-jacentes. Trois patients sur quatre avaient plus

de 50 ans, et seulement un sur six n'avait aucun antécédent notable. Chez 41,5% des patients, l'admission en réanimation était due à la décompensation d'une pathologie chronique. Comme exposé par Economou et co.,[23] les cas d'insuffisance rénale aiguë survenaient principalement chez des patients ayant une altération de la fonction rénale antérieure, ou dans un contexte de déshydratation, d'immobilisation prolongée et de prise de médicaments néphrotoxiques chez des patients fragilisés. La gravité de la rhabdomyolyse observée dans certains cas était le reflet de l'impotence fonctionnelle causée par le CHIKV. Il n'y a cependant pas d'argument à ce jour pour une atteinte rénale spécifique du CHIKV.

Un raisonnement identique peut être fait concernant les cas de décompensation cardiaque. Treize patients (72,2%) en choc cardiogénique ou en œdème aigu du poumon avaient une cardiopathie sous-jacente ou une insuffisance rénale chronique terminale. De même, le CHIKV, comme beaucoup d'autres infections virales, peut favoriser l'apparition d'un syndrome thoracique aigu ou d'une crise vaso-occlusive chez les patients drépanocytaires, qui sont nombreux dans la population des Antilles.

Des atteintes du SNC liées au CHIKV sont décrites depuis les années soixante, et les études expérimentales appuient l'hypothèse d'un tropisme neurologique. [24] Dans notre série, seuls cinq cas (7,7%) pourraient être considérés comme des encéphalites (quatre probables, et une possible), contrairement aux 14/33 cas décrits dans la cohorte de Lemant et co.[15] Cette différence peut avoir plusieurs explications. Premièrement, l'encéphalite est définie de manière différente dans chaque série : dans notre série, nous nous sommes référés aux critères établis par le consortium international sur l'encéphalite, alors que l'équipe de Lemant a utilisé une définition plus large, basée sur l'absence de diagnostic différentiel ou associé. [15] Par

ailleurs, bien que 12/14 des patients décrits à La Réunion aient une PCR CHIKV ou une sérologie IgM positive dans le LCR, certains cas semblent discutables, comme l'argumentent Farnon et co.,[16] dans un contexte de ponction lombaire traumatique. Deuxièmement, les génotypes impliqués aux Caraïbes et à La Réunion étaient différents, et le tropisme neurologique pourrait être variable d'une souche à l'autre. Troisièmement, bien que des cas d'encéphalites liées au CHIKV aient été décrits dans d'autres études, [23,25,26]une atteinte du SNC liée au CHIKV chez l'adulte reste un diagnostic d'élimination, d'autant plus difficile à mettre en évidence chez les patients de réanimation, où le diagnostic étiologique de trouble de la vigilance, du comportement ou de la conscience est sujet à de nombreux facteurs confondants. Dans la majorité des cas d'encéphalites rapportés dans la littérature, l'identification du pathogène responsable est mise en défaut,[27] et devant l'absence d'examen complémentaire exhaustif à la recherche d'un diagnostic différentiel, nous n'avons pas pu affirmer l'imputabilité du CHIKV dans les cas d'encéphalites présumées.

Cependant, d'autres atteintes sévères plus aisément attribuables au CHIKV ont été décrites durant des épidémies antérieures, telles que le syndrome de Guillain-Barré, la myocardite et des lésions cutanées.[15,23,28] Dans notre étude, seul un patient avait des critères pour une myocardite,[29]bien qu'un diagnostic définitif n'ai pu être établi en l'absence d'IRM cardiaque ou d'histologie. De même, un patient a présenté un choc septique associé à une dermatose bulleuse diffuse : la PCR CHIKV était positive sur les biopsies cutanées. Ce patient est finalement décédé de défaillance multi-viscérale. Des cas similaires ont été décrits par Economou et co.[23]

Ensuite, dans notre série, 6 patients sur 65 avaient un syndrome de Guillain-Barré associé à une

infection aigue à CHIKV, comme précédemment rapporté par Lebrun [30] et Wielanek [31] pendant l'épidémie réunionnaise. A noter également, sept patients ont présenté un sepsis sévère ou un choc septique, sans cause documentée en dehors du CHIKV. Le CHIKV à lui seul pourrait être responsable de tels tableaux, puisque certains virus peuvent déclencher des syndromes de réponse inflammatoire systémique, mais ceci reste à confirmer. A notre connaissance, il s'agit de la première description d'une telle association.

Plusieurs limitations de cette étude doivent être soulignées. Premièrement, vu le petit nombre de patients inclus, une analyse statistique n'a pu être réalisée et des facteurs de risque de gravité n'ont pu être identifiés. Deuxièmement, les complications suspectes d'être directement liées au CHIKV, comme l'encéphalite, les tableaux de sepsis sévères, ou la myocardite, n'ont pas été spécifiquement étudiées. En conséquence, une causalité entre l'infection à CHIKV et ces manifestations restent à prouver. Troisièmement, la recherche d'infection aigue à CHIKV n'a été réalisée que chez des patients symptomatiques. Bien que les cas asymptomatiques soient rares, l'incidence de l'infection aigue à CHIKV en réanimation a pu être sous-estimée.

L'épidémie actuelle marque l'arrivée du CHIKV sur le continent américain. Après s'être disséminé dans les Caraïbes, le virus a maintenant rejoint l'Amérique du Sud et centrale, et finalement les Etats-Unis, où des cas de transmission locale ont été rapportés dans plusieurs états. [10,32,33] Etant donné la présence importante des deux vecteurs du CHIKV (*Aealbopicus* et *Aeaegypti*) aux Etats-Unis, le risque d'une progression de l'épidémie est bien réel. [12] Par ailleurs, la prévalence de comorbidités telles que celles rapportées dans notre étude y étant importante, de nombreuses formes sévères pourraient survenir si une épidémie de

CHIKV se déclarait aux Etats-Unis.

Conclusion

En Guadeloupe et en Martinique, les patients atteints d'une infection aigüe à CHIKV et nécessitant l'admission en réanimation ne représentent qu'une infime portion de tous les cas de chikungunya durant l'épidémie. Dans la majorité des cas, l'admission en réanimation a concerné des patients au terrain fragilisé, notamment par l'insuffisance cardiaque chronique ou l'insuffisance rénale terminale, et dont l'état général s'est fortement dégradé dans ce contexte infectieux. Cependant, on peut suggérer que certaines manifestations sévères sont directement liées au CHIKV, tels que les syndromes de Guillain-Barré, les encéphalites et les sepsis sévères. Bien que rares, ces manifestations peuvent engager le pronostic vital et nécessitent l'admission en réanimation. Les médecins confrontés à une épidémie de CHIKV devraient connaître ces formes rares mais possiblement létales, notamment chez des patients poly-pathologiques. Enfin, d'autres études sont nécessaires pour établir avec certitude le rôle du CHIKV dans ces formes sévères.

Critically ill patients with chikungunya virus infection during the 2014 outbreak in the Carribean.

Introduction

Chikungunya fever (CHIKF) is a vector-borne viral disease that was first identified in 1953, in Tanzania.[1] Its causal agent, Chikungunya virus (CHIKV), belongs to the Alphavirus genus, within the Togaviridae family, and three genotypes have been identified (West-African, Asian, and East–Central–South-African).[2,3] CHIKV is transmitted to humans by *Aedes* mosquitoes, and the two main identified vectors responsible for large epidemics in human are *A. aegypti* and *A. albopictus*.

Epidemics of CHIKF have been reported mainly in Africa, South-East Asia,[4][5] and the Indian Ocean.[6,7] However, in November 2013, the first epidemic of CHIKF started in the Carribean, with the first case reported in the island of Saint-Martin, French West Indies.[8] According to the Pan-American Health Organization, by December 19th 2014, more than a million suspected or confirmed cases were reported in 42 territories throughout the Americas,

such as Guatemala, El Salvador, Colombia, Panama,[9] and Puerto Rico.[10]By January 2015, in the French West Indies, a total of 159,623 suspected cases of CHIKF had been reported by the Pan-American Health Organization, representing more than 17% of the total population.[11]

During the Caribbean epidemic, the unique potential vector was *Aedes aegypti*. Unlike the strain involved during the La Reunion epidemic in 2005, the CHIKV identified belonged to the Asian genotype, and was phylogenetically linked to strains identified in Indonesia in 2007, in China in 2012, and the Philippines in 2013, of which most strains shared a specific four amino-acid deletion in NSP3.[12]

CHIKV infection results in high fever, severe debilitating polyarthralgia, myalgia, and occasionally a maculopapular rash.[13] Although usually benign, rare but severe manifestations of acute CHIKF can occur, which can result in fatal outcome.[14]

Cases that required admission into an ICU were first described during the La Reunion epidemic of 2006.[15] However the direct link between CHIKV and the severity of some cases remains controversial.[16]

The aim of this study was to describe the characteristics and outcomes of patients with CHIKF who had been admitted to an ICU during the 2014 Caribbean epidemic.

Patients and Methods

Settings

The two ICUs where this study was performed are located in the Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre and the Centre Hospitalier Universitaire de Fort-de-France, which are primary teaching healthcare centers that have 862 and 1506 beds, respectively. They are referral centers for the whole of the French West Indies (i.e., Guadeloupe, Martinique, St Martin, St Barthelemy), which has a population of 870,000 inhabitants.

Case definition

Between April 2014 and September 2014 in Guadeloupe, and between February 2014 and September 2014 in Martinique, we included every consecutive patient who was admitted to an ICU and had a confirmed CHIKV infection. CHIKV infection was suspected in patients with a history of recent abrupt fever and arthralgia, and was confirmed by either a positive RT-PCR or a positive IgM serology (see below).

Laboratory assays

Between day one and four of fever, only real-time polymerase-chain reaction (PCR) was performed. Between day five and ten of fever, real-time PCR and serology investigation for IgM specific to CHIKV were performed. After ten days of fever, only the Ig M test was performed.

Real-time PCR (RealStar®Chikungunya RT-PCR Kit 1.0 Altona diagnostic) was performed on the sera, and cerebral-spinal fluid (CSF), when available. In-house ELISA analysis was conducted by the Pasteur Institute of Guadeloupe, according to recommendations from the National Reference Center for Arboviruses.[17]

Data collection

Collected data included demographic characteristics, clinical and laboratory characteristics during the first 48 h following admission into an ICU, the need and length of life-support care (mechanical ventilation, vasoactive drugs, renal-replacement therapy), length of stay in the ICU, length of hospital stay, and outcomes. Severity of illness was assessed by the Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), which was collected on the day of admission.[18]

Definition of organ failure

Organ failure was defined as stage 3 or 4 according to the Sequential Organ-Failure Assessment (SOFA) score.[19] Neurological failure was defined as a Glasgow Coma Scale score of nine or less, respiratory failure as mechanical ventilation and a PaO₂:FiO₂ ratio of <200, renal failure as a creatinine-serum level of >300 µmol/L or diuresis of <500 mL per day, and circulatory failure as the need for vasoactive drugs. Organ failures were assessed during the first 48 h after admission.

Definition of encephalitis

Encephalitis was defined based on the diagnostic criteria of the Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium.[20] It was suspected in patients with altered mental status that lasted for >24 h with no alternative cause identified, and was considered possible/probable if two/three or more of the following minor criteria were present: fever >38°C within the 72 h before or after admission, seizures not fully attributable to a preexisting seizure disorder, new onset of focal neurologic findings, a CSF white blood-cell count of >5 per mm³, or an abnormality in neuroimaging or electroencephalography suggestive of encephalitis.

Severe sepsis and septic shock were defined according to the International Sepsis Definitions Conference.[21]

Statistical analyses

Continuous variables are reported as their means \pm SDs or as their medians and quartiles; categorical variables are reported as their numbers and percentages.

This study was approved by the institution review board and the Commission Nationale Informatique et Liberté.

Results

Thirty-seven patients with confirmed acute CHIKV infection were admitted to the ICU in Guadeloupe, and 28 patients in Martinique. Clinical and laboratory characteristics of the 65 patients are shown in Table 1.

CHIKV reverse-transcription-polymerase chain reaction of the serum was positive in 38 patients and the CHIKV IgM-test was positive in 34 patients (both tests were positive in seven patients). The median (IQR) duration of symptoms prior to the ICU admission was 4 (3-7) days. The Dengue IgM test and RT-PCR for dengue fever virus were performed in 26 patients. Serology was positive in four patients.

The patients' median age was 63 years (IQR: 52–70); 41 patients (63%) were males. The main associated comorbidities were hypertension, diabetes, chronic kidney disease, and chronic heart failure. Thirty-two (49.2%) patients had at least two comorbidities. One patient out of every six had an unremarkable medical history.

The median SAPS II score at admission was 39 (IQR: 28–54). Fifty-six patients (82.2%) had one or more organ failures. Thirty-four (52.3%) patients had at least two organ failures. Thirty-seven patients (56.9%) required mechanical ventilation. The median duration of stay within the ICU was 6 days (IQR 4–11). Seventeen patients (26.1%) died during their stay in the ICU, one died in the hospital after discharge from the ICU: overall hospital mortality rate was 27.7%.

Patients were described according to their clinical manifestations and final diagnosis: 16 patients had neurological symptoms, 12 patients presented with severe sepsis or septic shock, 18 had acute pulmonary edema or acute cardiac failure, there were nine cases of acute renal failure, four had sickle-cell disease, and the remaining six patients had various diagnoses. Aggravation of an underlying disease during an acute CHIKV infection was considered the final diagnosis in 27 patients (41.5%).

Table 1: Clinical, laboratory Features and Outcome of 65 patients with Chikungunya Virus Infection admitted in the ICU.

Characteristic	No (%)
No. of patients	65
Median age, yr (IQR)	63 (52-70)
Male sex	41 (63)
Preexisting disease	
Hypertension	36 (55.4)
Diabetes mellitus	21 (32.3)
Chronic renal failure	13 (20)
Chronic heart failure	13 (20)
Auto-immun disease	5 (7.7)
Including lupus	3 (4.6)
Sickle cell disease	4 (6.2)
No preexisting disease	11 (16.9)
Diagnosis CHIK	
PCR	38 (58.4)
IgM	34 (52.3)
Both PCR and IgM	7 (10.8)
Laboratory findings on admission	
White blood count, G/L (median, IQR)	10.2 (6.7-14.0)
Lymphocytes count, G/L (median, IQR)	0.74 (0.4-0.96)
Lymphopenia < 1G/L	42 (64.6)
Platelet count, G/L (median, IQR)	150 (101-220)
Platelet count < 150 000/mm ³	33 (50.8)
Creatinine levels, μ mol/L (median, IQR)	142 (85-371)
CK levels, UI/l (median, IQR)	699 (344-3799)
CK level > 1000 UI/l	21 (32.3)
ALAT level, UI/l (median, IQR)	37 (22 – 108)
CRP level, mg/l (median, IQR)	66 (27 – 235)
Lactates level mmol/l (median, IQR)	2.2 (1.4-5.2)
Organ failures on admission*	
Hemodynamic	29 (44.6)
Renal	27 (41.5)
Neurological	18 (27.7)
Respiratory	17 (26.2)

Hepatic	17 (26.2)
Hematological	13 (20.0)
ICU management-associated variables	
SAPS II (median, IQR)	39 (28-54)
Vasopressor support §	30 (46.2)
Mechanical ventilation §	37 (56.9)
Renal replacement therapy §§	20 (30.8)
Outcome variables	
ICU length of stay, (median, IQR)	6 (4-11)
Hospital length of stay, (median, IQR)	16 (8-24)
ICU mortality	17 (26.2)
Hospital mortality	18 (27.7)

*: organ failures are defined according to a SOFA score of 3 or more for each organ, §: during the first 48h

§§: anytime during the ICU stay

Neurological cases

Central Nervous System disorders

Ten patients presented with a disorder of the central nervous system. Details and laboratory findings are shown in Table 2. Nine patients presented with fever or with hypothermia and an altered mental status, and six had seizures. CSF was obtained from eight patients: two were abnormal (i.e., WBC $>5/\text{mm}^3$ and CSF protein level $> 0.5\text{g/L}$), two others had an elevated protein level within the CSF but with a normal WBC count. Five patients were tested for CHIKV RT-PCR in their CSF, among which four were positive. Bacterial cultures were negative and other viruses commonly involved in encephalitis were partially searched for and ruled out. Vertebro-basilar ischemia was diagnosed from brain imaging of two patients.

All ten patients with a central neurological disorder required mechanical ventilation. Three of these died, including the two patients with vertebro-basilar ischemia. Two of the seven survivors returned to their prior medical state. The five others presented with altered functional state and required rehabilitation. According to the Consensus Statement of the

International Encephalitis Consortium, four patients met the criteria for probable encephalitis and one for possible encephalitis.

Guillain–Barré syndrome

Six patients were admitted for acute polyradiculoneuritis. All presented with typical clinical manifestations of Guillain–Barré syndrome. Five had albuminocytologic dissociation in the CSF. Three had their CSF tested for CHIKV using RT-PCR, two of whom were positive. Other viruses commonly involved in Guillain–Barré syndrome, such as Epstein–Barr virus or cytomegalovirus, were ruled out. Five patients required mechanical ventilation for 3 to 63 days. All patients were treated with IV immunoglobulins, and two received plasma exchange therapy. Three patients achieved total recovery, two made a partial recovery, one patient died after withdrawal of life support because of a previous severe disability.

Table 2: Central nervous system disorders

Gender/Age	Previous medical history	Fever	Clinical manifestations	CSF	Microbiological tests	Brain Imaging (day)	CHIKV RT-PCR in CSF	MV (days)	ICU survival
M/67		+	AMS facial paralysis	NR		CT (D1): ischemic right cerebellum stroke MRI (D1) ischemic stroke in both cerebelli and brain stem	NR	11	No
M/57	vasculitis of unknown origin	+	AMS, seizures	prot 3.21 glc 6.5, WCC 7 RCC 13	PCR herpes in CSF negative	CT (D1) normal CT (D2): ischemic lesions in the brain stem and the occipito-temporal region	+	6	No
M/65	Parkinson disease	+	AMS	glc 4.5 prot 0.44 WCC 2 RCC 24		CT (D1) normal	NR	10	Yes
M/64**	ankylosing spondilitis	+	AMS, seizures, ataxia, dysphasia	WCC 0 RCC 3 glc 4.3 prot 0.81	PCR herpes in CSF negative dengue Ig M test negative hepatitis C and syphilis negative	CT (D1) normal MRI (D2) normal	+	3	Yes
M/67*		0	AMS, seizures	NR	dengue Ig M test negative	CT(D1) hypodensity in the cerebellum, bilateral lesions in lenticular nuclei IRM (D3): ischemia in cerebellum and pallidum	NR	8	No
M/52**		+	confusion, auditory hallucinations	WCC 40 100% lymphocytes prot 1.05 glc 3.4	PCR HSV, VZV negative	CT (D1) normal	-	3	Yes
M/35	ancient brain trauma with frontal contusion, epilepsy, ethylism	+	seizures, agitation	WCC: 3 RBC 0 prot 0.3 glc 4.9		CT (D1) normal	NR	5	Yes
M/77**	transitory ischemic attack	+	seizures, hemiplegia, facial paralysis,	WCC 2 prot 0.7 glc 4.5		CT (D1) normal MRI (D8): hypersignal in frontal cortex	NR	22	Yes
M/73**	ethylism, transitory ischemic attack	hypothermia	AMS, seizures, thrombopenia	WCC 0 RCC 156 glc 6 prot 0.25	PCR leptospira negative, dengue Ig M test, HIV, HTLV1, hepatitis B and C negative	CT (D1): basal ganglia hypodensity MRI (D12): normal	+	13	Yes
M/77	stroke with hemiparesia, ethylism	+	confusion	glc 3.1 prot 0.24 WCC 2	HIV negative	MRI (D6): normal CT (D18): basal ganglia lacuna	+	36	Yes

Abbreviations: MV=mechanical ventilation, CSF= cerebro-spinal fluid, AMS= altered mental status, WCC= white blood cell count /mm³, RCC= red blood cell count /mm³, prot= protein level g/L, glc= glucose level mmol/L, NR= not realized, ** probable encephalitis, *possible encephalitis

Cardiovascular cases

Severe sepsis or septic shock

Twelve patients presented with severe sepsis or septic shock (Table 3). Five patients presented with a clinically or microbiologically documented bacterial infection. In the remaining seven patients, no other pathogen than CHIKV was documented.

Table 3: Characteristics and outcomes of patients with Chikungunya virus infection and severe sepsis or septic shock.

Gender/Age (yrs)	Clinically documented	Microbiologically documented	Source	Vasopressor	MV (days)	ICU survival
F/ 70	-	-	Unknown	+	0	Yes
F/ 73	+	-	Cholecystitis	+	0	Yes
M/ 61	+	-	Nephropylitis	-	0	No
M/ 54	-	-	Unknown	+	0	Yes
F/ 73	-	+	Septicemia, <i>Pseudomonas mendocina</i>	+	1	No
F/ 62	-	-	Unknown	-	0	Yes
M/ 38	+	+	Pneumonia, <i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	5	Yes
M/ 63	-	-	Unknown	-	0	Yes
F/ 31	-	-	Unknown	-	0	Yes
F/ 43	-	-	Unknown	+	20	No
M/ 77	-	-	Unknown	+	36	Yes
F/ 15	+	+	Purpura fulminans, <i>Neisseria meningitidis</i>	+	1	No

M=male; F=female; MV= mechanical ventilation

Cardiac failure

Eighteen patients were admitted to an ICU for acute cardiac failure or acute pulmonary edema (Table 4). Among them seven had previous chronic heart disease and five had end-stage-kidney-disease. In all patients but three, the acute cardiac failure or pulmonary edema was the result of a deterioration of a previous medical condition. In one patient, a myocarditis was suspected but could not be confirmed because further diagnosis procedures were not performed.

Table 4: Acute cardiac failure and acute pulmonary oedema cases

Gender/ Age	Previous medical history	Precipitating factor	MV (days)	Need for vasopressor	Diagnosis	ICU survival
F/78	CHF, diabetes, hypertension	Pneumonia <i>Chlamydia pneumoniae</i>	22	1	Aggravation of CHF	Yes
M/76	CHF, hypertension	0	0	1	Aggravation of CHF	Yes
F/67	Hypertension, diabetes, obesity	0	0	0	Acute pulmonary oedema	Yes
F/71	CHF, hypertension	Pneumonia <i>Enterobacter cloacae</i> and <i>Staph. Aureus</i>	17	1	Aggravation of CHF	Yes
M/59	Diabetes, ESKD	0	10	0	Acute pulmonary oedema	Yes
F/22	Hypertension	Pregnancy	5	1	Right-heart failure	Yes
M/77	CHF	Stop medication	6	1	Aggravation of CHF	No
F/65	CHF, hypertension	0	17	1	Aggravation of CHF	Yes
F/78	0	0	6	0	CPA of unknown origin	No
M/64	Diabetes, hypertension, ESKD	0	4	1	Acute pulmonary oedema	Yes
M/55	Diabetes, CHF, Hypertension, obesity, ESKD	Hypertensive crisis	0	0	Acute pulmonary oedema	Yes
F/75	CHF, hypertension	0	14	1	Aggravation of CHF	No
F/62	Diabetes, Hypertension, ESKD	0	23	1	Cardiogenic shock	No
F/71	CHF, Hypertension, alcoholism	0	0	0	Aggravation of CHF	No
F/79	Hypertension, diabetes, obesity	Acute coronary syndrome	3	1	Cardiogenic shock	No
F/44	Kidney transplant hypertension, diabetes,	Acute coronary syndrome	0	0	Acute pulmonary oedema	Yes
F/39	0	0	0	1	Possible myocarditis	Yes
F/53	Kidney transplant, ESKD, hypertension	0	0	0	Acute pulmonary oedema	Yes

Abbreviations: CHF = chronic heart failure, MV = mechanical ventilation, ESKD = end-stage kidney disease,

Renal failure

During the first 48 h of ICU admission, 27 patients (41.5%) presented with acute renal failure but, in most cases, this was a secondary complication. Acute renal failure was considered the *primummovensto* ICU admission in nine cases, among which six had acute renal failure caused by rhabdomyolysis (i.e., CPK >1000 UI/L). Aggravating factors were prolonged immobilization due to debilitating polyarthralgia and/or nonsteroidal anti-inflammatory drug intake. Three patients had previous chronic kidney disease, and four patients required renal-replacement therapy.

Sickle-cell disease

Four patients with previously known sickle-cell disease were admitted to the ICU during an acute CHIKF infection. Their mean SAPS II score was 11. Three were homozygous for hemoglobin S and were admitted for acute chest syndrome or vaso-occlusive crisis. One had hemoglobin C disease and was admitted for thrombopenia. All of them required a red blood-cell transfusion. None of these patients required mechanical ventilation, and the outcomes were favorable in all of them.

Cause of deaths in the ICUs

Seventeen patients (26.2%) died during their stay in the ICUs: their median age was 70 years (62-77), their median SAPS II score was 59 (48-77). Nine (52.9%) had hypertension, seven (41.2%) had diabetes, and eleven (64.7%) had at least two comorbidities. Ten patients died after withholding or withdrawing of life support, two died of a healthcare-associated infection.

Discussion

In this study, we report on 65 cases of CHIKV patients admitted into an ICU during the 2013–2014 Caribbean epidemic. Although CHIKV has been known for more than 60 years, it has mainly affected populations in low-income countries with low or no access to intensive-care resources. As a result, few data exist on critically ill CHIKV patients. However, in 2005–2006, an epidemic developed in La Reunion Island, another French overseas territory [22] where critically ill CHIKV patients were described for the first time. To our knowledge, our study reports on the largest cohort of patients with CHIKV infection admitted to an ICU, and the second report ever described on such patients.

As previously reported during Reunion Island epidemic, severe manifestations affected only a small number of patients compared to the entire infected population. Whether these cases were caused by exacerbation of a preexisting disease or the specific effect of CHIKV remains unclear. From that perspective, our results differ from those reported by Lemant et al. [14]

In our series, cases that required admission into an ICU mostly concerned patients with an underlying disease. Three of every four patients were aged >50 years, and only one of every six patients had no remarkable previous medical history. Exacerbation of a previous chronic disease was the final diagnosis in 41.5% of patients. As discussed by Economou et al., [23] renal failure was mostly caused by aggravation of chronic kidney disease, dehydration, immobilization, or inappropriate drug intake in fragile patients. The severity of rhabdomyolysis in some patients underlined the negative impact of debilitating polyarthralgia CHIKV is known for. However, there is no proof that CHIKV causes direct kidney pathogenicity.

The same observation could be made concerning heart failure. Thirteen (72.2%) patients that had cardiac failure or acute pulmonary edema also had a previous chronic heart condition or end-stage kidney disease. Likewise, CHIKV, like many viral infections, may act like a trigger for acute chest syndrome and a vaso-occlusive crisis in patients with sickle-cell disease, who are frequently encountered in the Caribbean population.

CHIKV has been known (since the 1960s) to affect the central nervous system, and there is strong experimental evidence for CHIKV neurotropism.[24] In our series, only five cases (7.7%) could be considered as encephalitis (four as probable encephalitis and one as possible), compared to 14/33 patients in the series reported by Lemant et al. [15] This difference could have several explanations. First, different definitions of encephalitis were used: in our study, we used criteria from the Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium whereas Lemant et al. used a broader definition based on the absence of a differential or associated diagnosis. [15] In addition, although 12/14 patients reported in Reunion Island's series had positive IgM and/or RT-PCR in their CSF, some cases of encephalitis are questionable, as exposed by Farnon et al. [16] where a traumatic lumbar puncture could possibly explain the positivity of some tests. Second, the different genotypes involved could explain the difference in neurotropism. Third, even though cases of encephalitis associated with CHIKV have been described in other studies,[23,25,26] a direct link between CHIKV infection and central neurological impairment remains unclear. There are many confounding factors concerning the cause of altered mental status in ICU patients. Failure to identify a pathogen is reported in the majority of suspected encephalitis cases,[27] and a lack of exhausting testing for a differential diagnosis in this study made it impossible to show the imputability of CHIKV.

However, severe manifestations more easily attributable to CHIKV have been reported in previous outbreaks, such as Guillain–Barré syndrome, myocarditis, and skin lesions.[15,23,28]In our study,only one patient met the criteria for myocarditis [29], although a definitive diagnosis could not be made given the lack of a cardiac MRI or histology. Similarly, one patient presented with septic shock associated with diffuse bullous dermatosis: CHIKV was found in skin lesions by RT-PCR. This patient eventually died of multiple-organ failure. Similar cases have been reported by Economou et al[23].

Also, in our series, 6/65 patients had Guillain–Barré syndrome as a manifestation associated with CHIKV, as already reported by Lebrun [30]and Wielanek[31] during Reunion Island epidemic. Interestingly, we identified seven patients who presented with sepsis-like manifestations, with no clinical or microbiological documentation of an infection apart from CHIKV. Whether this could be attributable to CHIKV, as some viruses can trigger systemic inflammation-response syndrome, remains unclear. But to our knowledge, this is the first time such a manifestation has been described.

Several limitations of this study should be underlined. First, given the small population size, statistical analyses could not be performed and risk factors for severe disease could not be ascertained. Second, complications suspected of being directly attributable to CHIKV, such as encephalitis, sepsis-like manifestations, or myocarditis, were not specifically explored. Consequently, any causality between CHIKV and these manifestations remains unconfirmed. Third, laboratory tests for CHIKV were performed only in patients with clinical suspicion of CHIKV infection. Although the large majority of persons who are infected have symptoms,

some patients may have had asymptomatic seroconversion. Consequently, the true incidence of CHIKV infection in ICU patients may have been underestimated.

The current outbreak marks the arrival of CHIKV onto the American continent. After extending into the Caribbean region, the virus has now spread to Central and South America, and eventually to the United States, where cases of local transmission have been reported in various states.[10,32,33] Given the widespread presence of two vectors of CHIKV (*Ae. albopictus* and *Ae. aegypti*) within the US, the risk of further spread is substantial.[12] Thus, because of the prevalence of some comorbidities, such as those reported in our series, a potential CHIKV outbreak in the US would result in a high number of patients with severe manifestations.

Conclusion

In Guadeloupe and Martinique, patients with CHIKV who required admission to the ICU represented a small proportion of all suspected cases during the epidemic. In a majority of cases, admission to the ICU concerned patients with a preexisting comorbidity, mainly chronic heart failure and end-stage-kidney disease, and whose medical condition had seriously deteriorated after the onset of the infection. However, it can be suggested that some severe manifestations are direct consequences of CHIKV infection, such as Guillain-Barré syndrome, encephalitis and sepsis-like syndromes. Although rare, those manifestations can be life-threatening and require life support treatment. Physicians confronted with a CHIKV outbreak should beware of those rare but morbid cases, and of the risk of severe manifestations in fragile patients. Meanwhile, further studies are required to clarify the pathogenicity of this virus in serious cases.

Références bibliographiques

1. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med*, **2015**; 372: 1231–1239.
2. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet*, **2012**; 379: 662–671.
3. Thiberville S-D, Moyen N, Dupuis-Maguiraga L, et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res*, **2013**; 99: 345–370.
4. Kosasih H, de Mast Q, Widjaja S, et al. Evidence for endemic chikungunya virus infections in Bandung, Indonesia. *PLoS Negl Trop Dis*, **2013**; 7.
5. Duong V, Andries A-C, Ngan C, et al. Reemergence of Chikungunya virus in Cambodia. *Emerg Infect Dis*, **2012**; 18: 2066–2069.
6. Charrel RN, de Lamballerie X, Raoult D. Chikungunya outbreaks--the globalization of vectorborne diseases. *N Engl J Med*, **2007**; 356: 769–771.
7. Renault P, Solet J-L, Sissoko D, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France. *Am J Trop Med Hyg*, **2007**; 77: 727–731.
8. Van Bortel W, Dorleans F, Rosine J, et al. Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2014; 19. Available at: <http://www.eurosurveillance.org>. Accessed 4 October 2015
9. Diaz Y, Carrera J-P, Cerezo L, et al. Chikungunya virus infection: first detection of imported and autochthonous cases in Panama. *Am J Trop Med Hyg*, **2015**; 92: 482–485.
10. Staples JE, Fischer M. Chikungunya virus in the Americas--what a vectorborne pathogen can do. *N Engl J Med*, **2014**; 371: 887–889.
11. Number of reported cases of Chikungunya Fever in the Americas, by country or territory 2013-2014. Available at: <http://www.paho.org>. Accessed 6 July 2015.
12. Leparç-Goffart I, Nougairède A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet*, **2014**; 383.
13. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, **2009**; 49: 942–948.
14. Renault P, Josseran L, Pierre V. Chikungunya-related fatality rates, Mauritius, India, and Reunion Island. *Emerg Infect Dis*, **2008**; 14.

15. Lemant J, Boisson V, Winer A, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med*, **2008**; 36: 2536–2541.
16. Farnon EC, Sejvar JJ, Staples JE. Severe disease manifestations associated with acute chikungunya virus infection. *Crit Care Med*, **2008**; 36: 2682–2683.
17. Prat CM, Flusin O, Panella A, Tenebray B, Lanciotti R, Leparc-Goffart I. Evaluation of commercially available serologic diagnostic tests for chikungunya virus. *Emerg Infect Dis*, **2014**; 20: 2129–2132.
18. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, **1993**; 270: 2957–2963.
19. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, **2001**; 286: 1754–1758.
20. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, **2013**; 57: 1114–1128.
21. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, **2003**; 31: 1250–1256.
22. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, **2007**; 44: 1401–1407.
23. Economopoulou A, Dominguez M, Helyneck B, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol Infect*, **2009**; 137: 534–541.
24. Das T, Jaffar-Bandjee MC, Hoarau JJ, et al. Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. *Prog Neurobiol*, **2010**; 91: 121–129.
25. Tournebize P, Charlin C, Lagrange M. [Neurological manifestations in Chikungunya: about 23 cases collected in Reunion Island. *Rev Neurol (Paris)*, **2009**; 165.
26. Chusri S, Siripaitoon P, Hirunpat S, Silpapojakul K. Case reports of neuro-Chikungunya in southern Thailand. *Am J Trop Med Hyg*, **2011**; 85: 386–389.
27. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, **2008**; 47: 303–327.

28. Simon F, Paule P, Oliver M. Chikungunya virus-induced myopericarditis: toward an increase of dilated cardiomyopathy in countries with epidemics? *Am J Trop Med Hyg*, **2008**; 78: 212–213.
29. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, **2013**; 34: 2636–2648.
30. Lebrun G, Chadda K, Reboux A-H, Martinet O, Gauzere B-A. Guillain-Barre syndrome after chikungunya infection. *Emerg Infect Dis*, **2009**; 15: 495–496.
31. Wielanek AC, Monredon JD, Amrani ME, Roger JC, Serveaux JP. Guillain-Barre syndrome complicating a Chikungunya virus infection. *Neurology*, **2007**; 69: 2105–2107.
32. More in New York, New Jersey infected with chikungunya: CDC. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, **2014**; 59.
33. Bajak A. US assesses virus of the Caribbean. *Nature*, **2014**; 512: 124–125.

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 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.

