



HAL
open science

Les diagnostics différentiels de COVID-19 graves en zone tropicale lors de la première vague : l'expérience de La Réunion

Pauline Krol

► To cite this version:

Pauline Krol. Les diagnostics différentiels de COVID-19 graves en zone tropicale lors de la première vague : l'expérience de La Réunion. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03472204

HAL Id: dumas-03472204

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03472204>

Submitted on 9 Dec 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 DE LA RÉUNION
U.F.R SANTÉ**

Année : 2021

N° : 2021LARE058M

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE D'URGENCE**

**Les diagnostics différentiels de COVID-19 graves en zone tropicale lors
de la première vague : l'expérience de La Réunion**

Présentée et soutenue publiquement le 28 Septembre 2021 à 18h
à Saint Denis, La Réunion

Par Pauline KROL

JURY :

- **Présidente :**

Madame le Professeur Frédérique SAUVAT

- **Assesseurs :**

Monsieur le Docteur Nicolas ALLOU

Monsieur le Docteur Guillaume MILTGEN

- **Rapporteur :**

Monsieur le Docteur Bertrand GUIHARD

- **Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Jérôme ALLYN, Réanimation Polyvalente du CHU
de La Réunion, Site Félix Guyon**

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	12
1. Une nouvelle maladie	13
2. La Réunion, épidémiologie locale	14
3. Passeport, s'il vous plaît	15
II. ARTICLE	16
III. DISCUSSION	26
1. Un éternel recommencement	26
2. La Réunion, un statut particulier	27
3. Discussion des résultats de l'étude	27
a) <i>Le triage</i>	27
b) <i>Le voyage, l'élément clé</i>	28
c) <i>Les diagnostics différentiels du COVID-19</i>	29
4. Limites de l'étude	30
5. Frontières floues	30
6. Rester vigilant	30
IV. CONCLUSION	31
V. BIBLIOGRAPHIE	32
VI. APPENDICE	35
VII. SERMENT D'HIPPOCRATE.....	37

SOMMAIRE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

- *Figure 1* : Les quatre stades de lutte contre le COVID-19 selon le Ministère des Solidarités et de la Santé (page 12)
- *Figure 2* : Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé des cas de COVID-19 (page 28)
- *Appendice 1* : Résultats biologiques, minimales et maximales, au cours du séjour en Réanimation (page 35)

LISTE DES ABREVIATIONS

- **ARN** : Acide ribonucléique
- **CNIL** : Commission nationale de l'informatique et des libertés
- **COVID-19** : Coronavirus Disease 2019
- **CT** : Computed Tomography
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **ICU** : Intensive Care Unit
- **MERS-CoV** : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus / Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction / réaction de polymérisation en chaîne
- **PaO₂** : Pression partielle d'oxygène
- **PaCO₂** : Pression partielle de dioxyde de carbone
- **RT-PCR** : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction / Transcriptase inverse-Réaction en Chaîne par Polymérase
- **SAPS II** : Simplified Acute Physiology Score II = **IGS II** : Index de Gravité Simplifié II
- **SARS-CoV-1** : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1
- **SARS-CoV 2** : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
- **SDRA** : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
- **SOFA** : Sepsis-related Organ Failure Assessment
- **VNI** : Ventilation Non Invasive

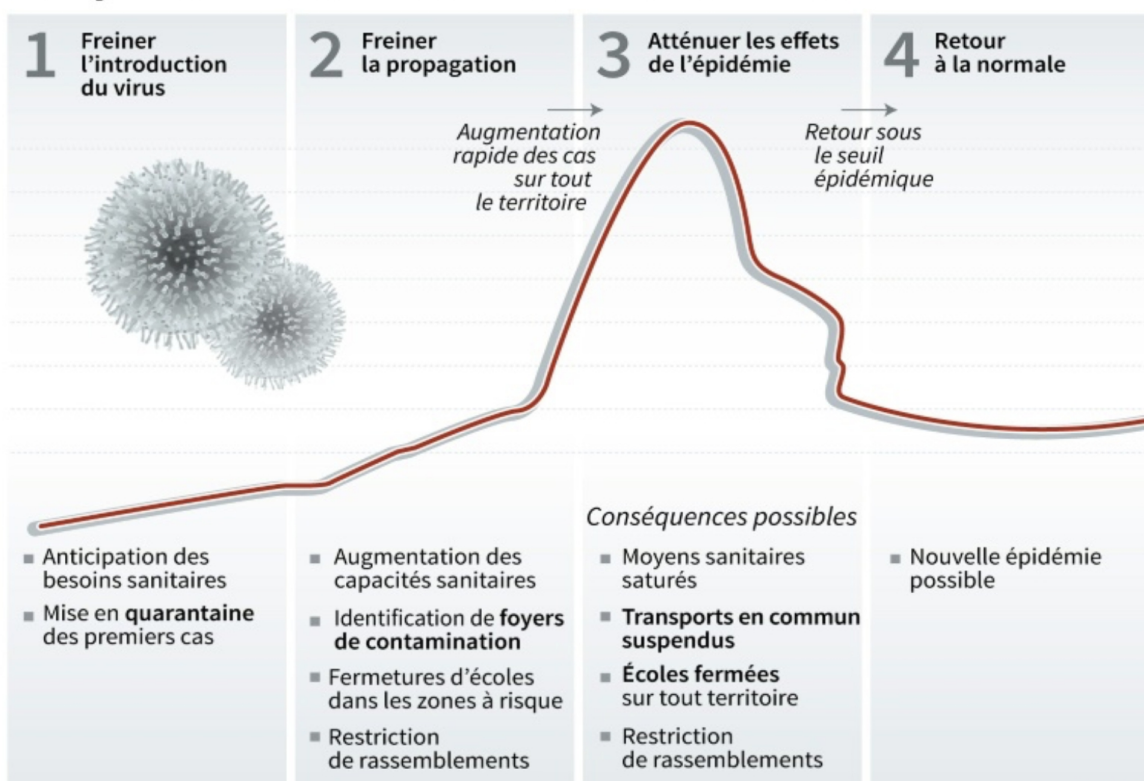
I. INTRODUCTION

Depuis Décembre 2019, le monde fait face à une pandémie virale liée au virus SARS-CoV 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), responsable d'une maladie nouvelle nommée le COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Cette pandémie aurait débuté dans la région de Whuan en Chine, avant de s'étendre à travers le monde, et atteindre l'Europe, en Janvier 2020 [1-2].

La Réunion (845 000 habitants), est un département français situé dans l'Océan Indien, à 9 368 km de Paris. Habituellement, plusieurs vols quotidiens relient La Réunion à la France métropolitaine et aux autres pays de l'Océan Indien (Madagascar, l'île Maurice, Mayotte et les Comores, l'Inde), et plusieurs vols par semaine pour la Chine et l'Australie. Le 4 mai 2020, 421 cas de COVID-19 étaient rapportés à la Réunion, dont le premier cas positif datant du 11 mars [3]. En parallèle, le 11 mars, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qualifiait officiellement le COVID-19 de pandémie mondiale [4].

A cette époque, La Réunion était au stade 2 de l'épidémie, correspondant à une transmission virale seulement locale et des clusters traçables ; alors que la France métropolitaine, la Chine, l'Italie et d'autres pays voisins avaient déjà atteint la phase 3 (propagation du virus et circulation active sur le territoire) [5].

Les quatre stades de lutte contre le Covid-19



Source : ministère des Solidarités et de la Santé

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_methodologique_covid-19-2.pdf

Figure 1 : Les quatre stades de lutte contre le COVID-19 selon le ministère des Solidarités et de la Santé

1) Une nouvelle maladie

Les premières données médicales sur le COVID-19 proviennent d'études rétrospectives observationnelles et descriptives publiées à partir de janvier 2020 par nos confrères chinois [6-8]. En décembre 2019, plusieurs personnes sont hospitalisées à Wuhan pour un tableau de pneumopathie d'origine inconnue. Le responsable est un nouveau coronavirus, virus à ARN (de la famille des Betacoronavirus, responsable d'infection respiratoire. Il est alors nommé SARS-CoV-2, et plus communément appelé « COVID-19 » par la suite.

Comme beaucoup de virus à tropisme respiratoire, la transmission interhumaine se fait par voie aéroportée (air et gouttelettes) ainsi que par contact [9]. Cliniquement, les formes asymptomatiques semblent représenter 25 à 30% des contaminations. A l'époque, aucune définition de forme grave de COVID-19 n'est validée. Le diagnostic se fait principalement par PCR (Polymerase Chain Reaction) sur prélèvement nasopharyngé. Sur le plan clinique, les principaux symptômes observés sont la fièvre, éventuellement associée à une dyspnée, une toux, ainsi d'une anosmie et une agueusie. En imagerie, le scanner thoracique devient l'examen de référence. On y retrouve des anomalies à type de verre dépoli, des foyers de condensation alvéolaire et d'opacités réticulaires. Aucune image radiologique spécifique n'est mise en évidence. En se basant sur ces résultats, les premières études concluent toutes en insistant sur le fait que le diagnostic du COVID-19 est surtout une association de critères cliniques, biologiques et radiologique, et non le fait d'un critère unique spécifique [10].

Bien que le COVID-19 soit une maladie émergente que nous connaissions peu en début d'épidémie, son caractère contagieux devient rapidement évident, notamment de par son R0 estimé alors à 3,3 [11], ou encore par les cas de transmission nosocomiale intra-hospitalier rapportés dès le début de l'épidémie [12]. Dans les unités de réanimation et les services d'Urgences prenant en charge les patients atteints de COVID-19 graves, des mesures de protection avec précautions contact et air sont mises en place pour prévenir la transmission du virus au personnel soignant ou aux autres patients. Pour assurer ces précautions, les études vont jusqu'à débattre de la balance bénéfice/risque de l'utilisation de la VNI et de l'oxygénothérapie à haut débit, pourtant définis habituellement comme supports clés dans la prise en charge des détresses respiratoires [13]. Des unités "COVID-19" sont alors créés dans les services d'urgences et de réanimation pour accueillir les patients atteints ou suspects de COVID-19.

Néanmoins, lorsque l'épidémie de COVID-19 touche La Réunion, aucune étude n'a défini de

critères de tri officiels permettant d'identifier les patients suspects de COVID-19 lors de leur admission hospitalière. Le manque de protocoles définis, ajouté à la peur de l'inconnu dans un contexte de crise sanitaire sans précédent (dans l'ère moderne), a constitué un réel challenge pour la prise en charge initiale des patients par les équipes médicales.

2) La Réunion, épidémiologie locale

Comme la France métropolitaine, La Réunion compte chaque année de nombreux cas de grippe et de pneumopathies bactériennes [14-15], mais elle doit également faire face aux épidémies de maladies tropicales comme la dengue et la leptospirose [16-17]. S'ajoute à cela les maladies liées au voyage telles que les pneumopathies aiguës communautaires importées et les embolies pulmonaires, fréquentes du fait du nombre important de passagers débarquant quotidiennement sur l'île après des vols long-courriers [18-20].

La dengue, maladie infectieuse due à un arbovirus de la famille des Flaviridae, est un enjeu de santé publique majeur pour le monde et La Réunion [21]. Avec une première épidémie datant de 1977, suivie d'une deuxième en 2004 [22], c'est depuis 2018 que la dengue sévit sévèrement sur La Réunion, touchant de plus en plus de monde chaque année. En 2020, plus de 16 043 cas confirmés, dont 781 hospitalisations et 22 décès étaient liés à cette maladie. Les formes graves surviennent dans 1 à 5% des cas symptomatiques. Elles peuvent se manifester sous la forme de dengue hémorragique due à une thrombopénie profonde, entraînant des hémorragies diffuses (cutanéomuqueux, gastro-intestinales, cérébrales), ou sous la forme d'un état de choc et d'une défaillance multiviscérale. Le diagnostic se fait classiquement par Reverse Transcriptase-PCR (symptômes datant de moins de 7 jours) ou sérologie (symptômes de plus de 5 jours). Alors que le traitement des formes bénignes est symptomatique et souvent ambulatoire, celui des formes graves requiert une surveillance hospitalière, parfois jusqu'à une prise en charge en réanimation.

La leptospirose, quant à elle, est une zoonose due à des bactéries pathogènes de l'espèce *Leptospira interrogans*. Ses principaux réservoirs sont les rongeurs, excréant la bactérie dans leurs urines, et les eaux douces ou stagnantes. Cette maladie à dominante tropicale a une incidence multipliée par 10 à 50 dans les départements d'outre-mer par rapport à la France métropolitaine où elle est de 0,4 à 0,9/100 000 habitants. On rapporte environ 500 000 formes graves par an dans le monde, dont 20% sont mortelles.

Ses présentations cliniques extrêmement variées rendent son diagnostic difficile. Sa forme sévère dite forme ictérique multiviscérale ou Maladie de Weil rassemble fréquemment plusieurs entités : ictère grave, insuffisance rénale aiguë sur néphrite tubulo-interstitielle, syndrome hémorragique diffus dont l'hémorragie pulmonaire intra-alvéolaire, atteinte pulmonaire avec SDRA ou encore atteinte cardiaque et neurologique, mettant en jeu le pronostic vital [23]. Le diagnostic se fait par PCR sanguine/urinaire ou par sérologie. Le traitement étiologique repose sur une antibiothérapie par pénicillines (G ou A) ou céphalosporines.

Ces maladies sont donc de présentations diverses, sans critère diagnostique spécifique en dehors de la biologie moléculaire, tout comme le COVID-19. Devant des tableaux cliniques parfois similaires, le COVID-19 peut donc être difficile à distinguer à première vue de la dengue ou d'autres maladies tropicales. De plus, dans notre situation, aucune étude n'avait encore été publiée sur les diagnostics différentiels de cette nouvelle maladie dans les zones tropicales, ce qui a rendu sa prise en charge d'autant plus difficile à La Réunion au début de l'épidémie.

3) Passeport, s'il vous plaît

Le COVID-19 étant une épidémie virale dont la transmission est principalement inter-humaine, le rôle du voyage a vite été mis en avant comme facteurs de risque d'importation de la maladie [24].

Dans le cas de La Réunion, l'exemple est encore plus parlant. En effet, au début de la pandémie, les voyageurs venant par voie aérienne de Métropole ou de Chine et autres pays de l'Océan Indien constituent forcément la porte d'entrée de la maladie sur l'île. Avec cette notion en tête, le voyage a donc été intégré à la liste de critères de tri dès les premières suspicions de cas sur l'île. Il paraît important de définir le rôle du voyage dans ces premiers cas de patients atteints de COVID-19 sur notre île, et d'évaluer la faisabilité du recueil de cette donnée lors de la prise en charge initiale d'un patient en état grave.

Le but de cette étude a donc été d'identifier les diagnostics différentiels des cas sévères de COVID-19, et d'essayer de définir des critères de tri pertinents, notamment la place du voyage, pour une prise en charge optimale des patients atteints de COVID-19 en zone tropicale. Cette étude a abouti à une publication dans une revue internationale avec comité de lecture. L'article est reproduit ci-dessous.

Differential diagnoses of severe COVID-19 in tropical areas: the experience of Reunion Island

Pauline Krol¹, Nathalie Coolen-Allou², Laura Teyssyre¹, Nicolas Traversier³, Floryan Beasley¹, Mathilde Nativel¹, Nicolas Allou^{1,4} and Jerome Allyn^{1,4}

¹ Réanimation Polyvalente, Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, La Réunion, France

² Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, La Réunion, France

³ Service de Virologie, Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, La Réunion, France

⁴ Département d'Informatique Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, La Réunion, France

Abstract

OBJECTIVE To identify the differential diagnoses of severe COVID-19 and the distinguishing characteristics of critically ill COVID-19 patients in Reunion Island to help improve the triage and management of patients in this tropical setting.

METHODS This retrospective observational study was conducted from 11 March to 4 May 2020 in the only intensive care unit (ICU) authorised to manage COVID-19 patients in Reunion Island, a French overseas department located in the Indian Ocean region. All patients with unknown COVID-19 status were tested by polymerase chain reaction (PCR) on ICU admission; those who tested negative were transferred to the COVID-19-free area of the ICU.

RESULTS Over the study period, 99 patients were admitted to our ICU. A total of 33 patients were hospitalised in the COVID-19 isolation ward, of whom 11 were positive for COVID-19. The main differential diagnoses of severe COVID-19 were as follows: community-acquired pneumonia, dengue, leptospirosis causing intra-alveolar haemorrhage and cardiogenic pulmonary oedema. The median age of COVID-19-positive patients was higher than that of COVID-19-negative patients (71 [58–74] vs. 54 [46–63.5] years, $P = 0.045$). No distinguishing clinical, biological or radiological characteristics were found between the two groups of patients. All COVID-19-positive patients had recently travelled or been in contact with a recent traveller.

CONCLUSIONS In Reunion Island, dengue and leptospirosis are key differential diagnoses of severe COVID-19, and travel is the only distinguishing characteristic of COVID-19-positive patients. Our findings apply only to the particular context of Reunion Island at this time of the epidemic.

keywords COVID-19, tropical area, dengue, travel, differential diagnoses

Sustainable Development Goals (SDGs): 3.b and 3.d

Introduction

An outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) started in China in December 2019 and began to spread globally, particularly in Europe, in January 2020 [1, 2]. Reunion Island (845 000 inhabitants) is a French overseas department located in the Indian Ocean region at a distance of 9386 km from Paris. It is connected to metropolitan France and other Indian Ocean countries (Madagascar, Mauritius, the Comoros, India) by several daily flights. On 4 May 2020, 421 cases of COVID-19 had been reported in Reunion Island (first case detected on 11 March 2020). At the time, Reunion Island was at stage 2 of the epidemic (*i.e.* local transmission: source of

infection is known) while metropolitan France, China, Italy and a few other countries had already moved to stage 3 (*i.e.* community transmission: source of infection cannot be traced and the spread is difficult to control).

In addition to the local flu and to pneumonia caused by common bacteria [3], Reunion Island is home to tropical infectious diseases, such as dengue and leptospirosis [4–6]. In particular, dengue constitutes a major health challenge for the island: a total of 18 206 cases (17% of which were severe and required hospitalisation) and 14 deaths were reported in 2019, and up to 1000 cases per week were detected during the first half of 2020. Due to similar clinical presentations, COVID-19 can be hard to distinguish from dengue and other tropical infectious

diseases. Compounding this problem is the fact that it can be confused with travel-related diseases, such as imported community-acquired pneumonia or pulmonary embolism, which are common on the island due to frequent flight connections [7, 8]. Unfortunately, little is known about the differential diagnoses of COVID-19 at the moment. One study has addressed this topic in the early stages of the outbreak in Europe [9], but none appears to have done so in a tropical setting.

Given that COVID-19 is an emerging disease about which much remains to be known, there exist no universally established criteria for the triage of patients suspected of COVID-19 infection at present. This, along with the lack of studies on the differential diagnoses of COVID-19 in tropical areas, makes the management of the disease especially challenging in Reunion Island.

The aim of this study was to identify the differential diagnoses of severe COVID-19 and the distinguishing characteristics of critically ill COVID-19 patients in Reunion Island to help improve the triage and management of patients in this tropical setting.

Materials and methods

This retrospective study was approved by the *comité d'éthique de la recherche en maladies infectieuses et tropicales (CER-MIT)* and was declared to the *Commission nationale de l'informatique et des libertés (French Data Protection Agency or CNIL MR 1206190520)*. Included patients or their surrogates were informed of the study and had the right to withdraw consent to participate. This study complies with the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology recommendations statement [10, 11].

Study population

This retrospective observational study was conducted in the 31-bed medical-surgical adult ICU of Reunion Island University Hospital from 11 March 2020 (date of the first reported case of COVID-19 in Reunion Island) to 4 May 2020.

Reunion Island University Hospital is the regional reference centre and only health facility authorised for the management of critically ill patients with suspected or confirmed COVID-19. Our local care protocol, which was approved by the French Health Authorities, consisted of the rapid hospitalisation of critically ill patients with suspected or confirmed COVID-19 in a dedicated isolation ward using airborne and contact isolation precautions. This isolation ward contained nine rooms, three of which had adjacent airlock booth, and was entirely put

under negative pressure. Patients known or suspected to have COVID-19 were cared for by dedicated medical and nursing staff. As soon as they were admitted, patients with unknown COVID-19 status were tested by polymerase chain reaction (PCR) using nasopharyngeal swabs or bronchial aspirates (in the case of intubated patients). Results were returned within 6–12 h. Patients who tested negative for COVID-19 were rapidly transferred to the COVID-19-free area of the ICU, where further investigation was conducted based on diagnostic hypotheses. Patients already known to have COVID-19 were hospitalised directly in the isolation ward and were not tested a second time.

Patients who met all of the following triage criteria were considered suspect COVID-19 cases:

- presented with any of the following respiratory symptoms: dyspnoea, hypoxaemia with arterial oxygen partial pressure (PaO_2) below 93%, respiratory rate above 30/min;
- had been in contact with a COVID-19-infected person;
- had recently travelled to an epidemic area or been in contact with a recent traveller;
- and/or had a computed tomography (CT) scan showing lesions indicative of COVID-19.

After the epidemic began to spread in Reunion Island and the first autochthonous cases were detected (these being defined as people who had not been in contact with a COVID-19-infected person, who had not recently travelled to an epidemic area and who had not been in contact with a recent traveller), our triage criteria were limited to having respiratory symptoms.

Critically ill patients were defined as people who presented with rapidly worsening respiratory failure requiring mechanical ventilation support, or with any other organ failure (shock, coma, renal failure, etc.) requiring intensive care.

Data collection and processing

For all patients, demographic data, test results, treatment received and progress before, during and after ICU stay were analysed. Clinical charts, biological findings and radiological images from electronic medical records were reviewed. COVID-19 diagnosis was performed using PCR. Cycle threshold (CT) value was set at 100 copies/reaction.

Endpoints

The primary endpoint was to identify the differential diagnoses of severe COVID-19. The secondary endpoints

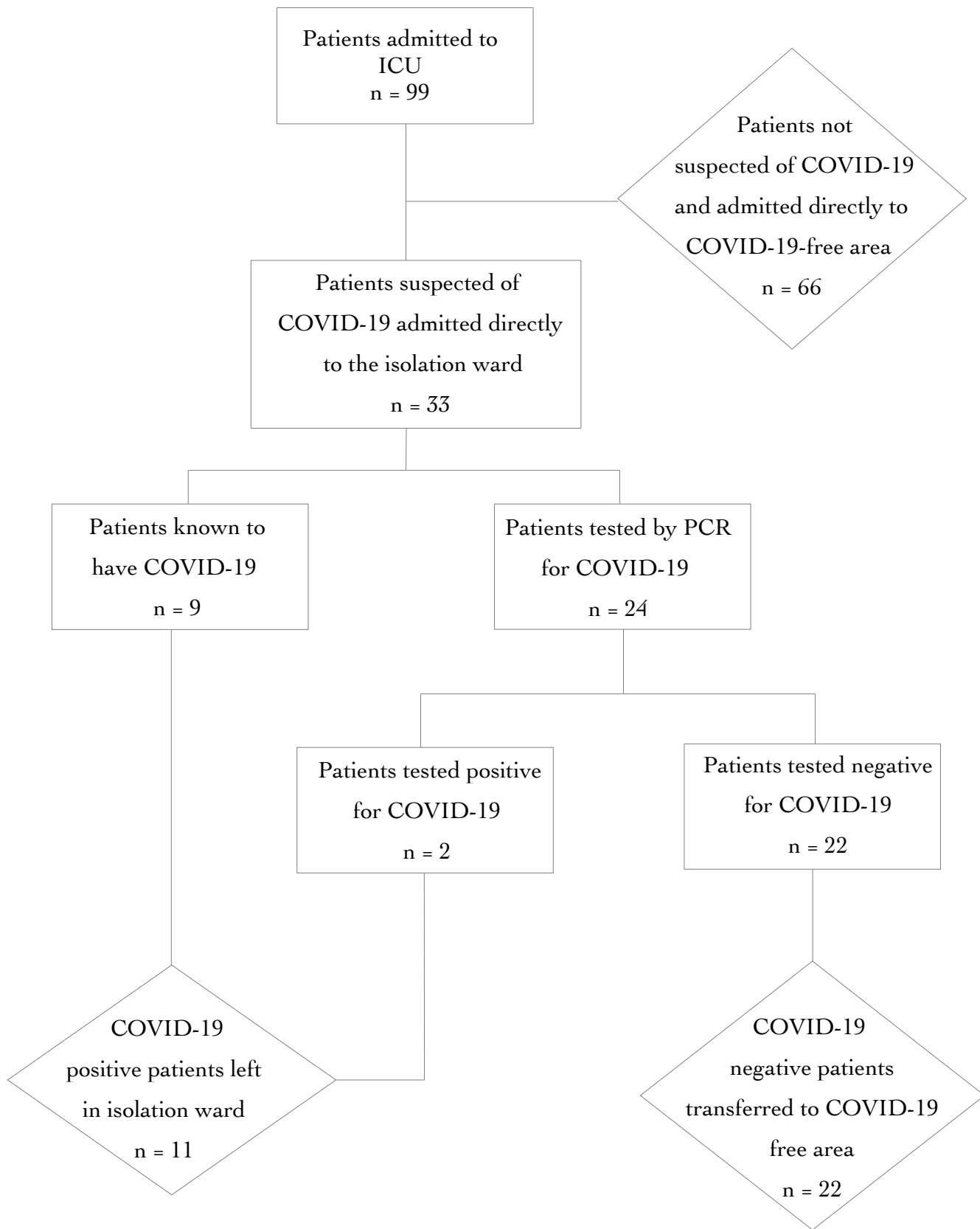


Fig 1. Flow chart

were to identify the distinguishing clinical, biological and radiological characteristics of COVID-19-positive patients.

Statistical analyses

Results were expressed as numbers and percentages for categorical variables, and as median and interquartile ranges for continuous variables. Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Continuous variables were compared using Student's t-test or Mann-Whitney U-test, as appropriate. Statistical analyses were performed with SPSS 15.0 (SPSS Inc©, Chicago, IL, USA).

Results

A total of 99 patients were hospitalised in our ICU over the study period (11 March to 4 May 2020) vs. 210 patients during the same period in 2019, which corresponded to a 53% reduction in our activity. Of the 99 hospitalised patients, 33 (33.3%) were admitted to the COVID-19 isolation ward (Figure 1).

Characteristics of patients hospitalised in the COVID-19 isolation ward

As Table 1 shows, of the 33 patients hospitalised in the isolation ward, 11 (33.3%) were COVID-19-positive and 22 (66.7%) were COVID-19-negative. Of the 11 COVID-19-positive patients, 9 (81.8%) had been diagnosed with the disease prior to being hospitalised in the ICU, and 2 (18.2%) were diagnosed while in the ICU. Twelve patients (36.7%) were transferred to the isolation ward from another health facility. All 22 patients who tested negative for COVID-19 while in the ICU were moved to the COVID-19-free area. Among these, 9 (41%) stayed in the isolation ward for less than 12 h, 11 (50%) stayed for from 12 to 24 h, and 2 (9%) stayed for up to 48 h.

A total of 24 men (72.7%) and 9 women (27.3%) were hospitalised in the isolation ward. Median time from symptom onset to diagnosis was 4 days [2–6]. The symptoms that prompted patients to seek care were mainly: dyspnoea (84.9%), fever (81.2%), myalgia (63.6%), cough (57.6%) and asthenia (54.6%). Clinical status was evaluated using the Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score (4 [1–7]) and the Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) score (38 [32–52]). A total of 32 patients (97%) required oxygen support. Of these, 13 (39.4%) received invasive mechanical ventilation: 6 (46.2%) were intubated before admission and 7

(53.8%) were intubated during ICU stay with strict airborne and contact isolation precautions.

Overall, 28 patients (84.8%) received a CT scan and 25 patients (75.8%) received an echocardiography on ICU admission or during ICU stay (due to clinical worsening) (Table 2). Abnormalities were found on the CT scans of all COVID-19-positive patients: bilateral involvement with ground-glass (100%), condensation (100%) and crazy paving (60%), alongside moderate to severe lung damage [12]. No diagnosis of COVID-19 was made based on CT scan alone. Eighteen (81.8%) of the 22 COVID-19-negative patients received CT scans. The CT scans of COVID-19-negative patients showed similar abnormalities as those of COVID-19-positive patients (Figure 2).

Differential diagnoses of severe COVID-19

Several differential diagnoses were made. Tropical diseases were diagnosed in 6 patients (27.3%): dengue in 3 patients (13.6%) and leptospirosis causing intra-alveolar haemorrhage in 3 patients (13.6%). Both diagnoses in these 6 patients were made through PCR method. Non-tropical respiratory diseases were diagnosed in 4 patients (18.9%): human respiratory syncytial virus pneumonia in two patients (9.1%), *Mycoplasma pneumoniae* infection in one patient (4.5%) and interstitial lung disease in one patient (4.5%). Multiplex PCR on nasopharyngeal swabs or bronchial aspirates leads to most infectious diagnoses. Internal medicine expertise was requested for the diagnosis of interstitial lung disease. All differential diagnoses are shown in Table 3.

The three patients with dengue had very different clinical presentations. One was a woman who presented with mild flu-like symptoms, thrombocytopenia (22 G/L) and acute renal failure not requiring continuous renal replacement therapy, but who did not present with hemodynamic failure or require vasopressor support. Two were men who presented with myocarditis: one had severe mitral valve insufficiency, and the other had refractory cardiogenic shock requiring extracorporeal life support. None of the three patients with dengue died during their ICU or hospital stay. Two of the three patients with leptospirosis required invasive mechanical ventilation. Both were middle-aged men (one was 45 and the other was 54) who presented to the hospital with fever, respiratory failure, acute renal failure (with no history of chronic kidney disease), thrombocytopenia (22 G/L and 86 G/L) and shock (lactate 5.9 and 3.7 mmol/L) (Appendix S1). One had received veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for hypoxaemia refractory to mechanical

Table 1 Characteristics of the 33 isolated patients and initial treatment given within 12 h of admission to ICU

Variables	All patients (<i>n</i> = 33)	COVID-19-positive patients (<i>n</i> = 11)	COVID-19-negative patients (<i>n</i> = 22)	<i>P</i>
Baseline characteristics				
Age (years)	58 [50–72]	71 [58–74]	54 [46–63.5]	0.045
Male sex, <i>n</i> (%)	24 (72.7)	11 (100)	13 (59)	0.02
History of, <i>n</i> (%)				
High blood pressure, <i>n</i> (%)	17 (51.5)	7 (63.6)	10 (45.5)	0.47
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	9 (27.3)	3 (27.3)	6 (27.3)	1.00
Dyslipidaemia, <i>n</i> (%)	10 (30.3)	3 (27.3)	7 (31.8)	1.00
Body mass index (kg/m ²)	26 [23–27.3]	26 [26–27.5]	24 (21.3–27.2)	0.15
Obesity (body mass index > 30 kg/m ²)	7 (21.2)	2 (18.2)	5 (22.7)	1.00
Chronic renal failure*, <i>n</i> (%)	9 (27.2)	3 (27.3)	6 (27.3)	1.00
Pulmonary embolism or thrombosis, <i>n</i> (%)	1 (3)	1 (9.1)	0 (0)	0.33
Chronic pulmonary disease, <i>n</i> (%)	7 (21.2)	3 (27.3)	4 (18.2)	0.66
Cardiovascular disease, <i>n</i> (%)	11 (33.3)	4 (36.7)	7 (31.8)	1.00
Cancer, <i>n</i> (%)	3 (9)	1 (9.1)	2 (9.1)	1.00
Stroke, <i>n</i> (%)	4 (12.1)	1 (9.1)	3 (13.6)	1.00
Immunosuppression [†] , <i>n</i> (%)	4 (12.1)	0 (0)	4 (18.2)	0.28
Smoking (current or former), <i>n</i> (%)	13 (39.4)	4 (36.4)	9 (45)	1.00
Current pregnancy, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.00
RISK factors for COVID-19				
Contact with a known COVID-19-infected person, <i>n</i> (%)	9 (27.3)	8 (72.7)	1 (4.6)	0.006
Recent travel or contact with recent traveller, <i>n</i> (%)	17 (51.5)	11 (100%)	6 (27.3)	0.04
Contact with a recent traveller (without travelling), <i>n</i> (%)	4 (12.1)	1 (9.1)	3 (13.6)	1.00
Recent travel, <i>n</i> (%)	13 (39.4)	10 (90.9)	3 (13.6)	0.01
Indian Ocean region [‡]	3 (25)	1 (33.3)	2 (66.6)	
Europe	10 (83.3)	9 (81.8)	1 (33.3)	
America	3 (25)	3 (27.3)	0 (0)	
Africa	1 (8.3)	1 (9.1)	0 (0)	
Asia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Recent hospital stay, <i>n</i> (%)	6 (18.2%)	1 (9.1)	5 (22.7)	0.64
Signs and symptoms before ICU admission				
Time from symptom onset to admission (days)	4 [2–6]	5 [4–7.5]	3 [2–5]	0.10
Fever, <i>n</i> (%)	27 (81.2)	9 (81.8)	17 (77.3)	1.00
Myalgia, <i>n</i> (%)	21 (63.6)	7 (63.6)	14 (63.6)	1.00
Asthenia, <i>n</i> (%)	18 (54.6)	8 (72.7)	20 (90.9)	0.30
Cough, <i>n</i> (%)	19 (57.6)	8 (72.7)	11 (50)	0.28
Chest pain, <i>n</i> (%)	4 (12.1)	0 (0)	4 (18.2)	0.28
Sputum production, <i>n</i> (%)	1 (3)	0 (0)	1 (4.6)	1.00
Dyspnoea, <i>n</i> (%)	28 (84.9)	9 (81.8)	19 (86.4)	1.00
Signs of pulmonary embolism or thrombosis, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.00
Diarrhoea, <i>n</i> (%)	10 (30.3)	2 (18.2)	8 (36.4)	0.43
Urinary tract symptoms, <i>n</i> (%)	2 (6)	1 (9.1)	1 (4.6)	1.00
Headache, <i>n</i> (%)	6 (18.2)	3 (27.3)	3 (13.6)	0.38
Anosmia or Ageusia, <i>n</i> (%)	3 (9.1)	2 (18.2)	1 (4.6)	0.25
Confusion, <i>n</i> (%)	9 (27.3)	3 (27.3)	6 (27.3)	1.00
Vital signs and initial treatment in ICU				
Temperature, °C	37.5 [37–38.5]	37.9 [37.3–39.2]	37.5 [36.6–37.9]	0.10
Respiratory rate, per min	26 [21.5–30.5]	28 [23–32]	25.5 [20–30]	0.54
Heart rate, per min	97 [89–116]	92 [84.5–98]	104.5 [94–124]	0.05
Systolic arterial pressure, mmHg	122 [102–136]	132 [119.5–137]	121 [93.8–133.5]	0.21
Oxygen support, <i>n</i> (%)				0.47
None	1 (3)	0 (0)	1 (4.5)	
Nasal cannula and mask	15 (45.5)	7 (63.6)	8 (36.4)	
Non-invasive ventilation	2 (6.1)	0 (0)	2 (9.1)	

Table 1 (Continued)

Variables	All patients (<i>n</i> = 33)	COVID-19-positive patients (<i>n</i> = 11)	COVID-19-negative patients (<i>n</i> = 22)	<i>P</i>
High-flow oxygen therapy	2 (6.1)	1 (9.1)	1 (4.5)	
Invasive mechanical ventilation	13 (39.4)	3 (27.3)	10 (45.5)	
Vasopressor support, <i>n</i> (%)				
Norepinephrine	13 (48.2)	2 (18.2)	11 (61.1)	0.13
Dobutamine	2 (7.4)	0	2 (11.1)	0.54
Epinephrine	0	0	0	NA
Sepsis-related Organ Failure Assessment Score	4 [1–7]	2 [0–3]	6 [2.5–7]	0.02
Simplified Acute Physiology Score II Score	38 [32–52]	34 [24.5–40]	41.5 [33.5–53.5]	0.18
Biological findings on ICU admission				
White blood cell count, G/L	10.6 [6.3–15.6]	10.2 [6.6–11.7]	12.6 [5.1–16.6]	0.57
Neutrophil count	8.9 [4.2–11.9]	8.8 [4.9–9.8]	9.6 [3.5–12.4]	0.74
Lymphocyte count	0.8 [0.5–1.4]	0.78 [0.5–1.2]	1.03 [0.5–1.5]	0.69
Haemoglobin, g/dL	12.3 [10.5–13.7]	12.8 [12.6–14.1]	11.2 [9–13.4]	0.01
Haematocrit, %	36.4 [31.5–41.8]	41.8 [38–42.6]	32.5 [30–38.3]	0.003
Proteins, g/L	68 [59–74]	68 [62–72]	67 [58–73]	0.74
Platelet count, 10 ⁹ /L	183 [120–255]	180 [166.5–273.5]	184 [92.5–235.8]	0.14
Urea, mmol/L	9.1 [6.2–13.9]	8.4 [5.7–10.2]	10.2 [6.5–15]	0.27
Creatinine, µmol/L	107 [75–169]	97 [72.5–124.5]	116.5 [90.5–171]	0.34
Prothrombin %	69 [61.5–77]	65.5 [62–73]	71 [61–78]	0.39
Troponin, ng/mL [§]	29 [16.3–124.5]	21 [17–23]	71 [16.5–181.5]	0.34
pH	7.40 [7.32–7.45]	7.43 [7.38–7.46]	7.38 [7.3–7.42]	0.14
PaCO ₂ [¶] , mmHg	35 [32–39]	33 [32–35.5]	37 [32.3–39.8]	0.37
Lactate, mmol/L	1.5 [1.1–2.2]	1.3 [1.1–1.7]	1.75 [1.2–2.7]	0.13
Bicarbonate, mmol/L	19 [17–23]	19 [17.5–23]	18 [16.25–22.5]	0.43
Creatine kinase [°] , UI/L	282.5 [92.8–616.3]	605.5 [230.8–755.3]	189.5 [78.5–365.5]	0.21

Results are expressed as median (first and third quartile) and numbers (percentages).

*Selected threshold for chronic renal failure: glomerular filtration rate (GFR) below 60 ml/min/1.73 m².

†Includes immunosuppressive diseases, haematologic diseases, treatment with immunosuppressive drugs within the previous 30 days or corticosteroids at daily doses of at least 10 mg/day of a prednisone equivalent for more than 2 weeks.

‡Includes Madagascar, Mauritius, Seychelles and the Comoros.

§Measured in 26 of the 33 isolated patients (7 COVID-19-positive patients and 19 COVID-19-negative patients).

¶PaCO₂: arterial carbon dioxide partial pressure; measured in 18 of the 33 isolated patients (6 COVID-19-positive patients and 12 COVID-19-negative patients).

ventilation before ICU admission. The three patients with leptospirosis also recovered (Table 4).

Comparison of COVID-19-positive and COVID-19-negative patients

All 11 COVID-19-positive patients were men (100% vs. 59%, *P* = 0.02). They had all recently travelled to Europe (France, Spain or Italy, which were high-risk areas at the time) or been in contact with a recent traveller (*P* < 0.001). The median age of COVID-19-positive patients was older than that of COVID-19-negative patients (71 [58–74] vs. 54 [46–63.5] years, *P* = 0.045). All 22 COVID-19-negative patients had at least one risk factor for COVID-19. The SOFA score of COVID-19-negative patients was higher

than that of COVID-19-positive patients (6 [2.5–7] vs. 2 [0–3], *P* = 0.02). Two COVID-19-positive patients had a pulmonary co-infection on ICU admission (one with *Klebsiella pneumoniae* and the other with *Streptococcus pneumoniae*). On average, COVID-19-negative patients required more use of vasopressor support, invasive ventilation or renal replacement therapy, showing no significant statistical differences.

Following our local protocol at this time, only COVID-19-positive patients received azithromycin and hydroxychloroquine. A total of 6 patients (18.2%) developed a healthcare-associated infection during their stay in ICU (2 COVID-19-negative patients (9.1%) and 4 COVID-19-positive patients (36.4%)). Length of stay in hospital was significantly longer for COVID-19-positive

Table 2 Radiological and echocardiographical findings on admission

Variables	All patients (<i>n</i> = 33)	COVID-19-positive patients (<i>n</i> = 11)	COVID-19-negative patients (<i>n</i> = 22)	<i>P</i>
Computed Tomography Scan, <i>n</i> (%)	28 (84.8)	10 (90.1)	18 (81.8)	0.05
On ICU admission, <i>n</i> (%)	23 (82.1)	7 (70)	16 (72.7)	0.77
During ICU stay due to clinical worsening, <i>n</i> (%)	5 (17.9)	3 (30)	2 (9.1)	0.36
Parenchymal involvement, <i>n</i> (%)	22 (78.6)	10 (100)	12 (66.7)	0.37
Bilateral involvement, <i>n</i> (%)	20 (71.4)	10 (100)	10 (55.6)	0.38
Pattern, <i>n</i> (%)				
Ground-glass opacity	21 (75)	10 (100)	11 (61.1)	0.56
Condensation	18 (64.3)	10 (100)	8 (44.4)	0.23
Crazy paving	9 (32.1)	6 (60)	3 (16.7)	0.14
Level of lung damage*, <i>n</i> (%)				
0 – None	6 (21.4)	0	6 (33.3)	0.15
1 – Minimal (<10%)	4 (14.3)	0	4 (22.2)	0.28
2 – Moderate (10–25%)	5 (17.9)	1 (10)	4 (22.2)	0.64
3 – Extensive (25–50%)	6 (21.4)	4 (40)	2 (11.1)	0.20
4 – Severe (50–75%)	5 (17.9)	5 (50)	0	0.01
5 – Critical (>75%)	2 (7.1)	0	2 (11.1)	0.54
Peripheral distribution	9 (32.1)	8 (80)	1 (5.6)	0.008
Posterior-basal distribution	5 (17.9)	4 (40)	1 (5.6)	0.14
Pleural effusion	10 (35.7)	3 (30)	7 (38.9)	1.00
Pulmonary embolism, <i>n</i> (%)	2 (7.1)	1 (10)	1 (5.6)	1.00
Echocardiography	25 (75.8)	6 (54.5)	19 (86.4)	0.08
Altered systolic left ventricular function, <i>n</i> (%)	2 (8)	1 (16.7)	7 (36.8)	0.65
Right ventricular diastolic dysfunction, <i>n</i> (%)	4 (16)	1 (16.7)	2 (15.8)	1.00
Elevated left ventricular filling pressure, <i>n</i> (%)	5 (20)	0	5 (26.3)	0.55

Results are expressed as numbers (percentages); ICU: intensive care unit.

*Severity score: percentage of lung damage, French Society of Radiology Guidelines.

patients than for COVID-19-negative patients (21 [18–25] vs. 10 [6–14], ($P < 0.01$)). In spite of this, no death occurred in COVID-19-positive patients. Four COVID-19-negative patients (18.2%) were retested for COVID-19 by PCR during their stay in hospital: none was found to have COVID-19 infection.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to examine the differential diagnoses of severe COVID-19 in a tropical area. Reunion Island provided an excellent setting for this study, as it has an ICU and laboratory facilities equipped with molecular biological techniques for the diagnosis of COVID-19 and it is home to tropical infectious diseases, such as dengue and leptospirosis.

Since the COVID-19 pandemic started, protocols have been developed in hospitals around the world to care for infected patients, often at the expense of patients suffering from local diseases [13–15]. As is well known, triage can be very difficult: while unnecessary contact isolation

precautions can be harmful to non-COVID-19-patients, insufficient isolation can result in the contamination of other critically ill patients and hospital staff [16, 17]. More generally, improper triage can cause ICUs to be overwhelmed and can therefore result in lower-quality care. While most ICUs have implemented triage criteria for patients suspected of COVID-19 infection, to our knowledge these criteria have never been evaluated.

Two tropical diseases, dengue and leptospirosis, were among the differential diagnoses identified in our study (6 out of 22 patients). Both of these diseases can cause severe sepsis [18, 19]. This is very different from the situation in Europe and the United States, where respiratory viruses (especially influenza) and common pathologies causing respiratory failure (pulmonary embolism, community-acquired pneumonia) have been diagnosed in patients suspected of COVID-19 infection [9].

The key distinguishing characteristic of COVID-19-positive patients admitted in our isolation ward was travel. Indeed, 100% of our COVID-19 cases were imported, as all infected patients had recently travelled to

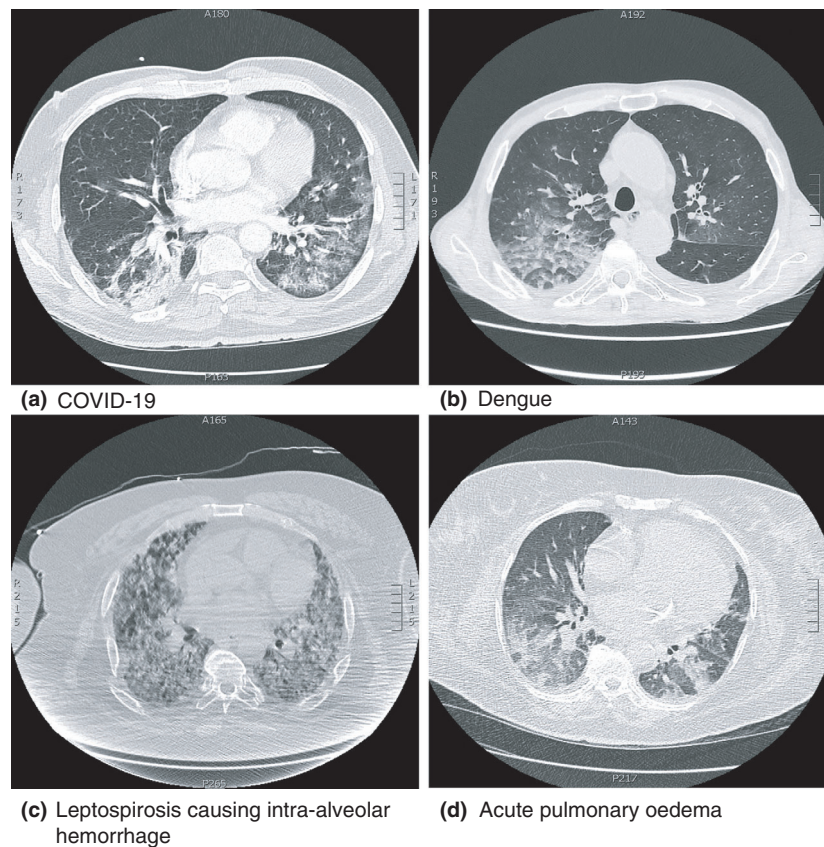


Figure 2 Computed tomography scan images.

Table 3 Differential diagnoses of severe COVID-19

Differential Diagnoses of Severe COVID-19	<i>n</i> = 22
Dengue, <i>n</i> (%)	3 (13.6)
Leptospirosis, <i>n</i> (%)	3 (13.6)
Bacterial pneumonia*, <i>n</i> (%)	3 (13.6)
Cardiogenic pulmonary oedema, <i>n</i> (%)	3 (13.6)
Viral pneumonia [†] , <i>n</i> (%)	2 (9.1)
Nephrogenic pulmonary oedema, <i>n</i> (%)	2 (9.1)
Pyelonephritis, <i>n</i> (%)	2 (9.1)
Obstructive lung disease, <i>n</i> (%)	1 (4.5)
Interstitial lung disease, <i>n</i> (%)	1 (4.5)
Unknown, <i>n</i> (%)	2 (9.1)

Results are expressed as numbers (percentages).

**Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* A.

[†]Human respiratory syncytial virus (hRSV) pneumonia was detected in two patients by viral multiplex PCR using bronchial aspirates.

an epidemic area or been in contact with a recent traveller. This finding is unsurprising, as Reunion is an island and was put under quarantine during stage 2 of the

epidemic. While data on travel are easy to collect and can clearly facilitate the triage of patients suspected of COVID-19 infection in our ICU, this finding only applies to our particular context at this time of the epidemic. Further studies in Reunion Island and elsewhere are needed to help establish optimal triage criteria.

Our study has some limitations. First, being a retrospective study, it suffers from missing data and lack of power. However, a prospective study would have been very difficult to carry out given the rapid spread of the COVID-19 pandemic at the time. Second, our study population was small, making it difficult to identify all the distinguishing characteristics of COVID-19-positive patients. It is nevertheless representative at the local scale, as a third of critically ill patients admitted in our hospital were sent to the isolation ward during the study period. Our next step will be to analyse the differential diagnoses of COVID-19 on our tropical island for a longer period of time.

One case of COVID-19 and dengue co-infection has been reported in Reunion Island, which suggests that coinfections and superinfections with tropical pathologies

Table 4 Treatment and outcome during ICU stay

Variables	All patients (<i>n</i> = 33)	COVID-19-positive patients (<i>n</i> = 11)	COVID-19-negative patients (<i>n</i> = 22)	<i>P</i>
Treatment				
Norepinephrine, <i>n</i> and maximal dose (mcg/kg/min)	14/33: 0.65 [0.43–1.98]	3/11: 0.4 [0.3–0.55]	11/22: 0.7 [0.55–2.2]	0.27
Dobutamine, <i>n</i> and maximal dose (mcg/kg/min)	3/33: 10 [6.25–17.5]	0	3/22: 10 [6.3–17.5]	0.53
Oxygen support, <i>n</i> (%)				0.10
None	1 (3)	0	1 (4.5)	
Nasal cannula	10 (30)	4 (36.4)	6 (54.5)	
Non-invasive ventilation	2 (6.1)	0	2 (18.2)	
High-flow nasal cannula	5 (15.2)	4 (36.4)	1 (4.5)	
Invasive mechanical ventilation	15 (45.5)	3 (27.3)	12 (54.5)	
P/F ratio, minimum, mmHg	128 [66–305.5]	120 [82–122.5]	174.5 [74–365.3]	0.11
ARDS, <i>n</i> (%)	5 (15.2)	3 (27.3)	2 (9.1)	0.30
Prone positioning, <i>n</i> (%)	2 (6.1)	2 (18.2)	0	0.10
Nitrogen monoxide, <i>n</i> (%)	6 (18.2)	3 (27.3)	3 (13.6)	0.38
Curare, <i>n</i> (%)	5 (15.2)	3 (27.3)	2 (9.1)	0.38
ECMO, <i>n</i> (%)	3 (9.1)	0	3 (13.6)	0.54
Veno-venous	1 (33.3)	0	1 (33.3)	
Veno-arterial	2 (66.7)	0	2 (66.7)	
Renal replacement therapy, <i>n</i> (%)	7 (21.2)	0	7 (31.8)	0.07
Treatment, <i>n</i> (%)				
Azithromycin	9 (27.3)	9 (81.8)	0	<0.01
Hydroxychloroquine	9 (27.3)	9 (81.8)	0	<0.01
Dexamethasone or Methylprednisolone	11 (33.3)	6 (54.6)	4 (18.2)	0.04
Antiviral	8 (24.2)	2 (18.2)	6 (27.3)	0.68
Antibiotic	31 (93.9)	10 (90.9)	22 (100)	1.00
ICU-associated infection, <i>n</i> (%)				
Pulmonary infection	6 (18.2)	4 (36.4)	2 (9.1)	
Bacteraemia	3 (50)	2 (50)	1 (50)	1.00
Urinary sepsis	5 (83.3)	4 (100)	1 (50)	1.00
Urinary sepsis	1 (16.7)	1 (25)	0	1.00
Outcome				
Length of ICU stay (days)*	30/33: 6.5 [3–14.75]	9/11: 10 [6–15]	21/22: 5 [3–14]	0.32
Death in ICU	30/33: 0 (0)	9/11: 0 (0)	21/22: 0 (0)	1.00
Length of hospital stay (days)	21/33: 16 [9–24]	8/11: 21 [18–25]	13/22: 10 [6–14]	<0.01
Death in hospital	21/33: 1 (3)	8/11: 0 (0)	13/22: 1 (4.5)	1.00

Results are expressed as median (first and third quartile) and numbers (percentages); P/F, ratio of arterial oxygen partial pressure (PaO₂ in mmHg) to fractional inspired oxygen; ARDS, acute respiratory distress syndrome = acute condition characterised by bilateral pulmonary infiltrates and severe hypoxaemia in the absence of evidence for cardiogenic pulmonary oedema (American-European Consensus Conference (1994)); ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit.

*At the end of the study period, three patients were still in the ICU, and 9 were in a general medical ward after ICU discharge.

in COVID-19 patients will need to be studied in the future.

Conclusion

In our study, the key distinguishing characteristic of COVID-19-positive patients was recent travel or contact with a recent traveller. In short, in Reunion Island, COVID-19 is a travel-related disease, while the tropical pathologies (*i.e.* dengue and leptospirosis) with which it can be confused are endemic. This is the reverse of the situation in metropolitan France, where COVID-19 now

spreads locally and tropical diseases are imported by travellers. Studies using larger populations should be performed to identify the differential diagnoses of COVID-19 and/or the distinguishing characteristics of infected patients, as this would help develop optimal triage criteria and would ensure that critically ill patients receive the best care possible during this pandemic.

Acknowledgement

We would like to thank Arianne Dorval for her editorial assistance.

References

1. Huang C, Wang Y, Li X *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; **395**: 496.
2. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D *et al.* Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**(6): 697–706.
3. Vandroux D, Allyn J, Ferdynus C *et al.* pandemic. *Infect Dis (Lond)* 2019; **51**: 831–837.
4. Teyssyre L, Ferdynus C, Miltgen G *et al.* Derivation and validation of a simple score to predict the presence of bacteria requiring carbapenem treatment in ICU-acquired bloodstream infection and pneumonia: CarbaSCORE. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; **8**. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0529-z>
5. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2020/surveillance-de-la-dengue-a-la-reunion.-point-au-28-avril-2020>
6. Vincent M, Larrieu S, Vilain P *et al.* From the threat to the large outbreak: dengue on Reunion Island, 2015 to 2018. *Eurosurveillance* 2019; **24**. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.47.1900346>
7. Karpagam KB, Ganesh B. Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance—an updated review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; **39**: 835–846.
8. Lapostolle F, Surget V, Borron SW *et al.* Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med.* 2001; **345**: 779–783.
9. Grief SN, Loza JK. Guidelines for the evaluation and treatment of pneumonia. *Prim Care.* 2018; **45**: 485–503.
10. Bordi L, Nicastrì E, Scorzolini L *et al.* Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. *Euro Surveill.* 2020; **25**. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.8.2000170>
11. Von Elm E, Altman DG, Egger M *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *PLoS Medicine* 2007; **147**: 573.
12. The PLOS Medicine Editors. Observational studies: getting clear about transparency. *PLoS Medicine* 2014; <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001711>
13. Showlin CL, Vizcaychipi MP. Implications for COVID-19 triage from the ICNARC report of 2204 COVID-19 cases managed in UK adult intensive care units. *Emerg Med J* 2020; **37**(6): 332–333.
14. Lang M, Som A, Mendoza DP *et al.* Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**: 1365–1366.
15. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; **323**: 2052.
16. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ *et al.* Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. *JAMA* 2020; **323**: 2195.
17. Sahu KK, Mishra AK, Martin K *et al.* COVID-19 and clinical mimics. Correct diagnosis is the key to appropriate therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020; **90**: <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1327>
18. Wee LE, Hsieh JYC, Pua GC *et al.* Respiratory surveillance wards as a strategy to reduce nosocomial transmission of COVID-19 through early detection: the experience of a tertiary hospital in Singapore. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; <https://doi.org/10.1017/ice.2020.207>
19. Vandroux D, Chanareille P, Delmas B *et al.* Acute respiratory distress syndrome in leptospirosis. *J Crit Care* 2019; **51**: 165–169.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Appendix S1 Biological findings (minimum and maximum) during ICU stay.

Corresponding Author Jerome Allyn, Département d'Informatique Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, La Réunion, Bellepierre 97405 Saint-Denis cedex, France. E-mail: allyn.jer@gmail.com

DISCUSSION

A notre connaissance, cette étude est la première étude réalisée sur les diagnostics différentiels des cas de COVID-19 graves en zone tropicale au début de la pandémie.

1) Un éternel recommencement

Depuis le Néolithique, les épidémies et la complexité de leur gestion façonnent l'histoire du monde et de la médecine. Favorisées par la sédentarisation des peuples et l'apparition de l'agriculture animale, elles s'étendent rapidement en empruntant principalement les routes maritimes [25]. Les animaux sont en général à l'origine de ces maladies qui franchissent les barrières d'espèce et entraînent, dans un second temps, une diffusion interhumaine : variole, lèpre, tuberculose par le bœuf ; grippe par les oiseaux ; fièvre jaune, dengue, paludisme par les moustiques, etc. Lors des prémices de chaque nouvelle épidémie, l'inconnue de la maladie et de son mode de transmission oblige les sociétés à recourir dans un premier temps à un système de quarantaine et d'éviction des cas à risque. En effet, c'est pour lutter contre la propagation de la peste que se construit sur l'île Santa Maria de Nazareth au XV^e siècle le premier lieu de quarantaine sanitaire, qui donnera plus tard son nom au lazaret. À La Réunion, on peut citer comme exemple le lazaret de la Grande Chaloupe, construit entre 1860 et 1865, ou encore la léproserie de Saint-Bernard [26]. Par la suite, une meilleure connaissance de la pathologie et les découvertes comme celle des animaux vecteurs permettent une grande avancée dans la prévention de ces épidémies. La Réunion, île au carrefour des routes maritimes de l'Océan Indien, n'est pas épargnée. On peut nommer, entre autres, les épidémies de variole ayant jalonné les années d'esclavage [27] ou encore les épidémies de choléra et de peste importées lors des grandes mouvements d'immigration du XVIII^e et XIX^e siècle [28].

Plus récemment, depuis le début du XXI^e siècle, la Chine est le berceau de plusieurs épidémies, dont les deux épidémies de zoonoses connues sous les noms de SARS-CoV-1 (2002-2003, transmise par le raton-laveur, taux de létalité 9,6%) et de MERS-CoV (2012, transmis par le dromadaire, taux de létalité 38%). De son côté, le continent africain souffre depuis 1976 de la maladie à virus Ebola (taux de létalité 50%), dont la flambée de 2014-2016 fut particulièrement meurtrière [28].

2) La Réunion, un statut particulier

La Réunion, de par sa situation géographique et économique, présente un cadre idéal pour la réalisation de notre étude. En effet, c'est une île où sévissent des épidémies de maladies tropicales négligées comme la dengue, la leptospirose, ou le chikungunya à une époque, principalement présentes dans les pays du tiers monde, tout en bénéficiant d'un haut niveau de soins grâce à plusieurs centres hospitaliers munis de plateaux techniques permettant le diagnostic et le soin de patients graves et instables.

3) Discussion des résultats de l'étude

Depuis le début de l'épidémie de COVID-19, de nombreux protocoles ont été élaborés dans les hôpitaux du monde entier pour optimiser la prise en charge des patients atteints du virus, parfois au détriment des pathologies locales [30-32]. Dans ce contexte, l'un de nos objectifs a été de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques permettant de différencier dans l'urgence un patient COVID-19 d'un patient non COVID-19, pour instaurer des critères de triage optimaux. En effet, bien que la PCR soit le moyen permettant de confirmer le diagnostic de COVID-19, au début de la pandémie, nos services d'Urgences et de Réanimation ont vu leurs capacités techniques débordées (manque de machines, de produits réactifs ou encore d'écouvillons), limitant l'utilisation de la PCR comme outil de tri rapide.

a) Le triage

Le triage est une étape difficile mais cruciale. En effet, la multiplication des précautions sanitaires peuvent être délétères et retarder la prise en charge de patients en état grave non atteints de COVID-19. Mais à l'inverse, le manque de rigueur avec ces mêmes précautions peut entraîner une contamination entre patients en état critique ou avec le personnel soignant [33]. De plus, un mauvais triage peut entraîner une saturation de la capacité d'accueil des services de Réanimation, et engendrer une dégradation de la qualité des soins [34]. Bien que la plupart des services de Réanimation fasse le tri dans l'admission de leurs patients suspect de COVID-19, aucun critère de tri n'avait encore été officiellement défini au moment de notre étude. C'est en août 2020 que l'OMS publie officiellement sa définition de « cas suspect de COVID-19 ». Celle-ci consiste en une association de critères cliniques et épidémiologiques,

très proche des critères de tri utilisés dans notre étude :

Définition de l'OMS des cas de COVID-19

actualisée dans « La surveillance de la santé publique dans le contexte de la COVID-19 », publié le 7 août 2020

Cas suspect de COVID-19

A. Une personne qui remplit les critères cliniques ET épidémiologiques :

Critères cliniques :

Apparition soudaine de fièvre ET de toux ;

OU

Apparition soudaine d'AU MOINS TROIS des signes ou symptômes suivants :

fièvre, toux, faiblesse/fatigue générale, céphalée, myalgie, mal de gorge, coryza, dyspnée, anorexie/nausées/vomissements, diarrhée, altération de l'état mental.

ET

Critères épidémiologiques :

Séjour ou travail dans une **zone à haut risque de transmission du virus** (établissements résidentiels clos, contextes humanitaires, tels que les camps ou centres d'accueil pour personnes déplacées) à tout moment au cours des 14 jours précédant l'apparition des symptômes ;

OU

Séjour ou voyage dans une **zone de transmission communautaire** à tout moment au cours des 14 jours précédant l'apparition des symptômes ;

OU

Travail dans le **secteur des soins de santé**, y compris dans les établissements de santé ou dans la communauté, à tout moment au cours des 14 jours précédant l'apparition des symptômes.

B. Un patient présentant une **infection respiratoire aiguë sévère** (IRAS – infection respiratoire aiguë en présence d'antécédents de fièvre ou d'une fièvre mesurée à ≥ 38 °C et de toux, apparue au cours des 10 derniers jours et nécessitant une hospitalisation).

Cas probable de COVID-19

A. Un patient qui remplit les **critères cliniques** ci-dessus ET qui a été **en contact avec un cas confirmé ou probable** de COVID-19 ou qui est relié sur le plan épidémiologique à un groupe de cas dans lequel il y a eu au moins un cas confirmé.

B. Un **cas suspect pour lequel une imagerie thoracique** révèle des observations indicatrices de la COVID-19.*

* Les observations suivantes à l'imagerie thoracique sont généralement indicatrices de la COVID-19 :

- radiographie thoracique : opacités à contours flous, souvent de morphologie arrondie, réparties à la périphérie et dans la partie inférieure des poumons ;
- tomodensitométrie thoracique : plusieurs hyperdensités en verre dépoli bilatérales, souvent de morphologie arrondie, réparties à la périphérie et dans la partie inférieure des poumons ;
- échographie pulmonaire : épaissement des lignes pleurales, lignes B (multifocales, isolées ou confluentes), signes de condensation avec ou sans bronchogrammes aériens.

C. Une personne atteinte d'**anosmie** (perte de l'odorat) ou d'**agueusie** (perte du goût) en l'absence de toute autre cause identifiée.

D. Un **décès**, sans autre explication, d'un adulte qui a présenté une **détresse respiratoire** avant le décès ET qui a été **en contact avec un cas probable ou confirmé** de COVID-19 ou qui est relié sur le plan épidémiologique à un groupe de cas dans lequel il y a eu au moins un cas confirmé.

Cas confirmé de COVID-19

A. Une personne présentant une **infection par le virus de la COVID-19 confirmée en laboratoire**, quels que soient les signes et symptômes cliniques. Voir les [orientations sur le dépistage en laboratoire des cas humains suspects de maladie à coronavirus \(COVID-19\)](#) pour plus de précisions.

Note : Il convient de faire preuve de discernement et de tenir compte de considérations cliniques et de santé publique pour déterminer s'il est nécessaire de mener un examen plus poussé chez les patients qui ne remplissent pas strictement les critères cliniques ou épidémiologiques. Les définitions de cas aux fins de surveillance ne doivent pas être utilisées pour orienter la prise en charge clinique.

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/556572/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1-fre.pdf

Figure 2 : Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé des cas de COVID-19

b) Le voyage, l'élément clé

L'élément commun à tous les patients COVID-19 admis dans notre unité dédiée à cette période était le voyage [35]. En effet, 100% de nos cas de COVID-19 étaient des cas importés (patients ayant récemment voyagé dans une zone endémique ou été en contact rapproché avec un voyageur) [36]. Ce résultat n'est pas une surprise au vu du caractère insulaire de La Réunion, sachant que le confinement a été instauré alors que le département n'était qu'au stade 2 de l'épidémie. Bien-sûr, ce critère n'est pertinent qu'en début d'épidémie, lorsque la source de contamination est encore traçable.

Même si la notion de voyage peut paraître un élément facile à récolter lors de l'anamnèse, l'exercice devient plus hasardeux lors de la prise en charge de patients en état grave comme ceux admis directement en réanimation sans que l'interrogatoire médical puisse être réalisé. De même, se limiter aux personnes ayant voyagé ou ayant été en contact avec un voyageur pour trier les cas suspects peut vite

devenir un facteur de biais de sélection dans un contexte de pandémie à l'expansion aussi rapide que celle qu'a connu le COVID-19.

En dehors du voyage, on a pu constater dans notre étude une différence significative sur l'âge entre les deux groupes de patients (COVID-19 : 71 [58 - 74] ans *vs* non COVID-19 : 54 [46 – 63,5] ans, $p=0,045$). De même, le sexe masculin était largement prédominant dans le groupe COVID-19 par rapport au groupe non COVID-19 (100% *vs*, 59%, $p=0,02$). Ces résultats n'ont pas démontré leur pertinence lors de la période d'étude ni par la suite lors de l'expansion de la pandémie. De leur côté, les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des patients n'ont pas permis de faire la distinction entre les deux groupes. Bien que le taux d'hémoglobine ait été significativement plus bas chez les patients non COVID-19 (12,8 [12,6 – 14,1], $p=0,01$ *vs*, 11,2 g,dL⁻¹ [9 – 13,4]), cette donnée ne paraît pas être utilisable comme critère de tri et donc peu pertinente de notre point de vue [37].

c) Les diagnostics différentiels du COVID-19

Deux maladies tropicales, la dengue et la leptospirose, font parties des diagnostics différentiels identifiés dans notre étude (6 sur 22). Ces deux maladies sont des causes de sepsis grave [23]. Ces résultats diffèrent de ceux observés en Métropole, en Europe et en Amérique du Nord, où les pneumopathies virales, les pneumopathies bactériennes et les embolies pulmonaires sont les principaux diagnostics différentiels des patients suspects de COVID-19 [38]. Cela renforce l'affirmation que la forte incidence d'une nouvelle maladie ne doit pas faire oublier les maladies les plus fréquentes et prédominantes dans une région donnée, au risque d'augmenter la morbi-mortalité des pathologies locales.

Dans les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé), la dengue, la leptospirose ou encore le Chikungunya et le Zika sont classées dans la catégorie « maladie du voyageur » ou « fièvre en retour de voyage » [39]. Cela prouve la nécessité de protocoles de tri adaptés à une région donnée, puisque les recommandations nationales françaises ne peuvent pas toutes s'appliquer dans notre région vu les différences épidémiologiques infectieuses entre La Réunion et la France Métropolitaine.

4) Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites. La première, de par sa nature d'étude rétrospective elle souffre d'un biais de sélection et d'un biais de confusion, dont des erreurs de recueil ou des données manquantes. Néanmoins, une étude prospective aurait été difficile à mettre en place devant la rapidité de propagation de la pandémie pendant la période d'étude. Deuxièmement, le nombre limité de patients inclus, qui nous empêche peut-être d'identifier des caractéristiques pertinentes pour distinguer les deux groupes. Cependant, ces résultats restent représentatifs à notre échelle locale puisqu'un tiers de tous nos patients ont été admis dans l'unité COVID-19 au cours de la période d'étude.

5) Frontières floues

Au cours de notre période d'étude, un cas de co-infection COVID-19 et dengue a été rapporté à la Réunion, ce qui suggère que les co-infections et les surinfections à maladies tropicales chez les patients COVID-19 sont des problématiques à surveiller dans les régions concernées [40]. De même, des détections croisées entre les PCR dengue et COVID-19 ont été observées dans la littérature [41], source de possibles faux négatifs de la PCR COVID-19, et donc d'une mauvaise orientation et prise en charge des patients COVID-19, ainsi que des risques de contamination intra-hospitalière.

6) Rester vigilant

Bien que de nos jours, le critère de voyage passe au second plan avec l'expansion locale du virus, il paraît tout de même essentiel de le garder comme critère de tri dans la prise en charge des patients COVID-19. En effet, même si actuellement les tests rapides comme l>IDnow, test d'amplification des acides nucléiques (TAAN), permettent le diagnostic de COVID-19 en moins de 15 minutes [42], les résultats de notre étude pourraient être utiles dans le futur au vu de la multiplication des variants, ou la possibilité de l'émergence d'une nouvelle maladie létale similaire au COVID-19, puisque que sur notre île, les voyageurs seront toujours la porte d'entrée de ces nouvelles vagues épidémiques.

CONCLUSION

Dans notre étude, les diagnostics différentiels de cas graves de COVID-19 étaient principalement des pneumopathies infectieuses (virale ou bactérienne), sans grandes différences clinico-biologiques entre les patients COVID-19 et non COVID-19. La dengue et la leptospirose étaient les maladies tropicales à évoquer lors d'un cas grave suspect. Un voyage récent ou un contact rapproché avec un voyageur était l'élément clé caractérisant les patients COVID-19 dans notre étude. En somme, pendant notre période d'étude, à La Réunion, le COVID-19 sous sa forme grave était une maladie du voyageur identifiable en tant que telle, à la différence des maladies tropicales (ex, dengue et leptospirose), qui étaient des maladies endémiques locales avec lesquelles il pouvait être confondu cliniquement. La situation était inversée par rapport à la Métropole, où le virus se transmettait à ce moment-là localement et où les maladies tropicales restaient des maladies importées par les voyageurs revenant de zones endémiques. La réalisation d'études avec un plus grand nombre de patients est nécessaires pour identifier les diagnostics différentiels du COVID-19 et les caractéristiques spécifiques aux patients COVID-19, de manière à définir des critères de tri pertinents pour l'admission en Réanimation et assurer la meilleure prise en charge possible des patients en état critique au cours de cette pandémie. Notre étude pourrait être utile dans la prise en charge de futures épidémies infectieuses similaires, y compris les variants et formes mutantes du COVID-19.

BIBLIOGRAPHIE

1. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 496.
2. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(6): 697–706.
3. <https://www.lareunion.ars.sante.fr/coronavirus-covid-19-la-reunion-1-nouveau-cas-confirme-4>
4. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_methodologique_covid-19-2.pdf
6. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 29;: PMID: 31986257; PMCID: PMC7135038.
7. Zhu N, Zhang D, Tan W et al ; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945; PMCID: PMC7092803.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Zhong NS et al ; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
9. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020 Jun 27;395(10242):1973-1987. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32497510; PMCID: PMC7263814.
10. Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Med Interne*. 2020 May;41(5):308-318. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.04.004. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32334862; PMCID: PMC7164907.
11. Ying Liu, Albert A Gayle, Annelies Wilder-Smith, Joacim Rocklöv, The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus, *Journal of Travel Medicine*, Volume 27, Issue 2, March 2020, taaa021, <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>
12. Wang X, Zhou Q, He Y, Gao Z et al. Nosocomial outbreak of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Eur Respir J*. 2020 Jun 4;55(6):2000544. doi: 10.1183/13993003.00544-2020. PMID: 32366488; PMCID: PMC7236818.
13. Whittle JS, Pavlov I, Sacchetti AD, Atwood C, Rosenberg MS. Respiratory support for adult patients with COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020 Apr 13;1(2):95–101. doi: 10.1002/emp2.12071. Epub ahead of print. PMID: 32427171; PMCID: PMC7228246.
14. Vandroux D, Allyn J, Ferdynus C, Jabot J et al. Mortality of critically ill patients with severe influenza starting four years after the 2009 pandemic. *Infect Dis (Lond)*. 2019 Nov-Dec;51(11-12):831-837. doi: 10.1080/23744235.2019.1668957. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31538824.
15. Teyssyre L, Ferdynus C, Miltgen G et al. Derivation and validation of a simple score to predict the presence of bacteria requiring carbapenem treatment in ICU-acquired bloodstream infection and pneumonia: CarbaSCORE. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0529-z>
16. Vincent M, Larriue S, Vilain P et al. From the threat to the large outbreak: dengue on Reunion Island, 2015 to 2018. *Eurosurveillance* 2019; 24. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.47.1900346>
17. Delmas B, Jabot J, Chanareille P, Vandroux D et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective

- Study of 134 Consecutive Admissions. *Crit Care Med.* 2018 Jan;46(1):93-99. doi: 10.1097/CCM.0000000000002825. PMID: 29116996.
18. Lapostolle F, Surget V, Borron SW et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med.* 2001; 345: 779–783.
 19. Saleh B, Paul C, Combes X. Pulmonary embolism after a long-haul flight. *Intern Emerg Med.* 2021 May 28. doi: 10.1007/s11739-021-02762-4. Epub ahead of print. PMID: 34047911.
 20. Grief SN, Loza JK. Guidelines for the evaluation and treatment of pneumonia. *Prim Care.* 2018; 45: 485–503.
 21. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
 22. Balleydier E, D’Ortenzio E, Renault P, Épidémiologie de la dengue à la Réunion – Bilan d’une année de surveillance, 2007
 23. Vandroux D, Chanareille P, Delmas B, Gaüzère BA, Allou N, Raffray L, Jaffar-Bandjee MC, Martinet O, Ferdynus C, Jabot J. Acute respiratory distress syndrome in leptospirosis. *J Crit Care.* 2019 Jun;51:165-169. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.02.018. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30831550.
 24. Rodríguez-Morales AJ, MacGregor K, Kanagarajah S, Patel D, Schlagenhauf P. Going global - Travel and the 2019 novel coronavirus. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Jan-Feb;33:101578. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101578. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32044389; PMCID: PMC7128681.
 25. Patrice Debré. Épidémies: Leçons d’Histoire. *Med Sci (Paris)* 36 (6-7) 642-646 (2020). DOI: 10.1051/medsci/2020111
 26. <https://www.grandesdatesdelareunion.re/GDES-DATES/1860.php>
 27. B.A. Gaüzère, P. Aubry. Alexandre Reydellet, chirurgien de la marine (1793-1859) : une vie consacrée à la lutte contre la variole à La Réunion. *Médecine et Santé Tropicales.* 2012;22(3):266-269. doi:10.1684/mst.2012.0077
 28. <https://euradio.fr/2020/04/23/1859-le-cholera-frappe-lile-de-la-reunion/>
 29. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
 30. Shovlin CL, Vizcaychipi MP. Implications for COVID-19 triage from the ICNARC report of 2204 COVID-19 cases managed in UK adult intensive care units. *Emerg Med J* 2020; 37(6): 332–333.
 31. Lang M, Som A, Mendoza DP et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 1365–1366.
 32. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323: 2052.
 33. Wang X, Zhou Q, Gao Z. Nosocomial outbreak of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Eur Respir J.* 2020 Jun 4;55(6):2000544. doi: 10.1183/13993003.00544-2020. PMID: 32366488; PMCID: PMC7236818.
 34. Jöbges S, Vinay R, Luyckx VA, Biller-Andorno N. Recommendations on COVID-19 triage: international comparison and ethical analysis. *Bioethics.* 2020 Nov;34(9):948-959. doi: 10.1111/bioe.12805. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32975826; PMCID: PMC7537413.
 35. Sharun K, Tiwari R, Dhama K. International travel during the COVID-19 pandemic: implications and risks associated with 'travel bubbles'. *J Travel Med.* 2020 Dec 23;27(8):taaa184. doi: 10.1093/jtm/taaa184. PMID: 33009813; PMCID: PMC7665670.
 36. Bielecki M, Patel D, Hinkelbein J, Schlagenhauf P. Air travel and COVID-19 prevention in the pandemic and peri-pandemic period: A narrative review. *Travel Med Infect Dis.* 2021 Jan-Feb;39:101915. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101915. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33186687; PMCID: PMC7655026.
 37. Bellmann-Weiler R, Lanser L, Weiss G. Prevalence and Predictive Value of Anemia and

- Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *J Clin Med.* 2020 Jul 29;9(8):2429. doi: 10.3390/jcm9082429. PMID: 32751400; PMCID: PMC7464087.
38. Bordi L, Nicastrì E, Lalle E, On Behalf Of Inmi Covid-Study Group And Collaborating Centers. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. *Euro Surveill.* 2020 Feb;25(8):2000170. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.8.2000170. PMID: 32127123; PMCID: PMC7055037.
 39. Halstead S, Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. *J Travel Med.* 2019 Oct 14;26(7):taz062. doi: 10.1093/jtm/taz062. PMID: 31423536.
 40. Verduyn M, Allou N, Gazaille V, Hoang S. Co-infection of dengue and COVID-19: A case report. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020 Aug 3;14(8):e0008476. doi: 10.1371/journal.pntd.0008476. PMID: 32745101; PMCID: PMC7398491.
 41. Himadri Nath; Abinash Mallick; Subrata Roy; Soumi Sukla; Keya Basu; Abhishek De; Subhajit Biswas. Dengue antibodies can cross-react with SARS-CoV-2 and vice versa- Antibody detection kits can give false-positive results for both viruses in regions where both COVID-19 and Dengue co-exist. *Journal of Medical microbiology.* 2021 June 10. doi.org/10.1099/jmm.0.001369
 42. Moore NM, Li H, Schejbal D, Lindsley J, Hayden MK. Comparison of Two Commercial Molecular Tests and a Laboratory-Developed Modification of the CDC 2019-nCoV Reverse Transcriptase PCR Assay for the Detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020 Jul 23;58(8):e00938-20. doi: 10.1128/JCM.00938-20. PMID: 32461287; PMCID: PMC7383545.

Appendice 1 : Résultats biologiques au cours du séjour en Réanimation

Variables	(n)	Tous les patients (n=33)	(n)	Patients COVID-19 (n=11)	(n)	Patients non COVID-19 (n=22)	p
Résultats biologiques au cours du séjour (médiane [1^{er} et 3^{ème} quartiles])							
Globules blancs, G/L (max)		17,3 [7,3 – 22,64]		17,35 [9,5 – 22,9]		17,3 [6,95 – 21,5]	0,69
Neutrophiles (max)		13,27 [6,03 – 18,9]		14,9 [8,1 – 20,1]		11,7 [5,6 – 17,8]	0,50
Lymphocytes (min)		0,67 [0,33 – 0,94]		0,56 [0,3 – 0,94]		0,67 [0,42 – 0,92]	0,72
Monocytes (max)		1,3 [0,8 – 1,64]		1,6 [1,2 – 1,8]		1 [0,71 – 1,5]	0,16
Hémoglobine, g/dL (min)		9,9 [7,9 – 11,8]		11,8 [11,3 – 12,6]		8,8 [7,4 – 10,26]	0,01
Plaquettes, G/L (min)		165 [98 - 194]		172 [164,5 – 238]		106 [70 - 177]	0,05
Urée, mmol/L (max)		12,8 [8,6 - 21]		12,3 [7,8 – 14,2]		15,2 [10,2 - 26]	0,465
Créatinine, µmol/L (max)		124 [89 - 256]		106 [91 – 134,5]		146 [87 - 351]	0,552
Prothrombine % (min)	27/33	64 [59 – 71,5]	9/11	68 [60 - 70]	18/22	63,5 [58,8 – 71,3]	0,922
Troponine (max)	25/33	28 [10 - 176]	8/11	16,5 [10 - 25]	17/22	110 [15 - 476]	0,1
BNP, ng/L (max)	10/33	151 [56 - 479]	2/11	50,5 [35,8 – 65,3]	8/22	185,5 [111,8 – 744]	0,16
D-dimères (max), unités	9/33	1316 [1110 - 3060]	8/11	1268,5 [1079 – 4817,5]	1/22	3060	0,55
Lactate (max), mmol/L		2,2 [1,5 – 2,7]		2,2 [1,5 – 2,5]		2,2 [1,55 – 4,95]	0,45
Bicarbonate (min), mmol/L		18 [15 - 20]		19 [18 - 20]		17 [11,5 – 19,5]	0,15
Créatine phosphate kinase, UI/L (max)	17/33	308 [113 - 686]	6/11	691 [230,1 - 858]	11/22	257 [94 - 551]	0,21
Lactate déshydrogénase, UI/L, (max)	19/33	386 [303,5 - 610]	7/11	386 [351,5 - 417]	12/22	448 [280 - 766]	0,85
CRP, mg/L (max)	18/33	130 [53,5 - 188]	7/11	165 [130,6 - 197]	11/22	90 [31 - 175]	0,08
Procalcitonine, ng/ml (max)	7/33	0,23 [0,07 – 0,29]	5/11	0,23 [0,23 – 0,34]	2/22	0,03 [0,02 – 0,05]	0,39
Alanine aminotransférase, UI/L (max)	27/33	29 [21 - 140]	9/11	114 [29 - 159]	18/22	25 [17,8 – 77,8]	0,26
Aspartate aminotransférase, UI/L (max)	27/33	60 [35 - 89]	9/11	77 [58 - 91]	18/22	49,5 [29,3 – 82,8]	0,08
GGT, U/L (max)	27/33	95 [34,5 - 208]	9/11	216 [97 - 269]	18/22	71,5 [225,8 - 127]	0,05
PAL, UI/L (max)	27/33	104 [69 – 143,5]	9/11	104 [69 - 131]	18/22	100 [71,5 - 147,3]	0,92
Total bilirubin, mmol/L (max)	27/33	15 [9,5 – 23,5]	9/11	9 [12 - 18]	18/22	17,5 [12 - 24]	0,12
Albumin, g/L (min)	13/33	21 [18/22]	3/11	23,2 [19,1 – 26,1]	10/22	20,5 [18 – 21,75]	0,51

BNP: B-type natriuretic peptide; CRP: C-reactive protein; GGT: gamma-glutamyl transferase; PAL : phosphatase alcaline

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments physiques et mentaux, individuels 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 leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des 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 les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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. 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. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Les diagnostics différentiels de COVID-19 graves en zone tropicale lors de la première vague : l'expérience de La Réunion

Résumé

Introduction : Au début de la pandémie de COVID-19, les diagnostics différentiels du COVID-19 spécifiques aux zones tropicales n'étaient pas connus. L'objectif de cette étude était d'identifier les diagnostics différentiels des cas graves de COVID-19 à La Réunion et de définir des critères de tri pertinents pour une prise en charge optimale des patients atteints de COVID-19 en zone tropicale.

Méthode : Cette étude rétrospective a été conduite du 11 mars au 4 mai 2020, dans le seul service de Réanimation Polyvalente autorisé à l'époque à prendre en charge des patients atteints de COVID-19 graves à La Réunion. Tous les patients suspects de COVID-19 étaient directement admis dans l'unité dédiée «COVID-19» et testés par PCR ; ceux testés négatifs étaient transférés dans l'unité conventionnelle du service.

Résultats : Au cours de la période d'étude, 99 patients ont été admis en Réanimation Polyvalente. Parmi eux, 33 patients ont été hospitalisés dans l'unité COVID-19. Sur les 33 patients, 11 étaient positifs au COVID-19. Les principaux diagnostics différentiels de COVID-19 grave étaient : les pneumopathies infectieuses virale ou bactérienne, la dengue, la leptospirose (hémorragies intra-alvéolaires) et l'oedème aigu pulmonaire. Aucun critère clinique, biologique ou radiologique ne permettait de distinguer les deux groupes de patients. La notion de voyage était l'élément clé pour caractériser les patients COVID-19.

Conclusion : A La Réunion, la dengue et la leptospirose sont les principaux diagnostics différentiels tropicaux des cas sévère de COVID-19 et la notion de voyage est le seul critère de tri permettant de distinguer les patients positifs au COVID-19. Nos résultats ne s'appliquent que dans notre contexte insulaire, au tout début de la pandémie.

Discipline : Réanimation, Médecine d'Urgence, Maladies infectieuses

Mots-Clés : COVID-19, dengue, tropical, voyage, diagnostic différentiel

Differential diagnoses of severe COVID-19 in tropical areas during the first wave : The experience of Reunion Island

Abstract

Background: Little was known about the differential diagnoses of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and tropical infectious diseases during the first wave of the pandemic, The aim of this study was to identify the differential diagnoses of severe COVID-19 and the distinguishing characteristics of critically ill COVID-19 patients in Reunion Island to help improve the triage and management of patients in this tropical setting.

Methods: This retrospective observational study was conducted from 11 March to 4 May 2020 in the only intensive care unit (ICU) authorized to manage COVID-19 patients in Reunion Island, a French overseas department located in the Indian Ocean region, All patients with unknown COVID-19 status were tested by polymerase chain reaction (PCR) on ICU admission; those who tested negative were transferred to the COVID-19-free area of the ICU.

Results: Over the study period, 99 patients were admitted to our ICU, A total of 33 patients were hospitalized in the COVID-19 isolation ward, of whom 11 were positive for COVID-19, The main differential diagnoses of severe COVID-19 were: community-acquired pneumonia, dengue, leptospirosis causing intra-alveolar hemorrhage, and cardiogenic pulmonary edema. No distinguishing clinical, biological, or radiological characteristics were found between the 2 groups of patients. All COVID-19-positive patients had recently traveled or been in contact with a recent traveler.

Conclusions: In Reunion Island, dengue and leptospirosis are key differential diagnoses of severe COVID-19, and travel is the only distinguishing characteristic of COVID-19-positive patients. Our findings apply only to the particular context of Reunion Island at this time of the epidemic.

Discipline : Intensive care medicine, Emergency medicine, Infectious diseases

Key Words : COVID-19, dengue, tropical, travel, differential diagnosis