

Les méningites à liquide clair chez les patients infectés par le VIH à Dakar.

M. Soumare (1)*, M. Seydi (1), C. T. Ndour (1), Y. Dieng (2), N. F. Ngom-Faye (1), N. Fall (1) & B. M. Diop (1)

(1) Clinique des maladies Infectieuses, CHU de Fann, BP 5035 Dakar, Sénégal.

(2) Laboratoire de parasitologie-mycologie, CHU de Fann, BP 5035 Dakar, Sénégal.

*Correspondance : Pr Masserigne Soumaré, Clinique des maladies infectieuses, CHU de Fann, BP 5035, Dakar, Sénégal. Tél. : 002218691882. E-mail : soumarem@refer.sn

Manuscrit n° 2728. "Biologique clinique". Reçu le 14 septembre 2004. Accepté le 30 mars 2005.

Summary: Clear-fluid meningitis in HIV-infected patients in Dakar.

This retrospective study was carried out to describe the epidemiological, clinical and aetiological aspects of clear-fluid meningitis among HIV-positive patients admitted at the Infectious Diseases Clinic in Fann Teaching Hospital in Dakar.

Data were collected for analysis from patients files recorded from January 1 2001 to December 31 2003.

Forty-six cases of clear-fluid meningitis were found among HIV-infected patients, representing 51.7% of cerebro-meningeal diseases and 92% of meningitis encountered in those patients. Sex ratio M/F was 1.5 and the mean age of patients was 40.7 years [range 23-61 years]. Clinical presentations comprised headache (80%), fever (67%), meningeal syndrome (74%), coma (28%), convulsions (9%), focal neurological deficits (11%), cranial nerves dysfunction (9%). Aetiologies were represented by neuromeningeal cryptococcosis (29 cases) and tuberculous meningitis (5 cases). In 26% of cases no aetiology was found. The case fatality rate was 63% overall (29 deaths) and 83.3% among cases with unknown aetiology. It did not vary significantly according to epidemiological and clinical variables studied. Neurological sequelae were found in 4 patients who recovered.

A better management of clear-fluid meningitis among HIV-positive patients should benefit from the reinforcement of our diagnostic capacities, the availability of effective systemic antifungal drugs and the prevention of opportunistic infections in the course of HIV/AIDS infection.

Résumé:

Cette étude rétrospective avait pour objectifs de décrire le profil épidémiologique, clinique et étiologique des méningites à liquide clair chez les patients VIH positif admis à la Clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar.

Les dossiers des cas hospitalisés entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2003 ont été analysés.

Nous avons colligé 46 cas de méningites à liquide clair sur terrain VIH, représentant 51,7 % de la pathologie cérébro-méningée et 92 % des méningites observées sur ce terrain. Le sex-ratio M/F était de 1,5 et l'âge moyen de 40,7 ans (23-61 ans). La symptomatologie comprenait : céphalées (80 %), fièvre (67 %), syndrome méningé (74 %), coma (28 %), convulsions (9 %), déficit moteur (11 %), atteinte des nerfs crâniens (9 %). Les étiologies étaient représentées par la cryptococcose neuro-méningée (29 cas) et la tuberculose neuroméningée (5 cas). Dans 26 % des cas, aucune étiologie n'a été retrouvée. La létalité globale a été de 63 % (29 décès), atteignant 83 % en l'absence de cause identifiée. La létalité n'était influencée par aucune des variables épidémiologiques et cliniques étudiées. Parmi les malades guéris, 4 présentaient des séquelles neurologiques.

Il importe de renforcer le plateau technique de nos services de diagnostic, de disposer d'antifongiques systémiques efficaces et d'insister sur la prévention des infections opportunistes au cours de l'infection à VIH/SIDA.

**clear-fluid meningitis
HIV
epidemiology
clinic
aetiology
hospital
Dakar
Senegal
Sub-Saharan Africa**

**méningites à liquide clair
VIH
épidémiologie
clinique
étiologie
hôpital
Dakar
Sénégal
Afrique intertropicale**

Introduction

Les méningites à liquide clair (MLC) correspondent à une inflammation des méninges se traduisant par une hyper-sécrétion de liquide céphalo-rachidien (LCR) d'aspect clair, recueilli par la ponction lombaire (PL). Souvent synonymes de méningites lymphocytaires, elles répondent à des étiologies variées, notamment infectieuses, et occupent une place

importante dans la pathologie neurologique observée au cours du sida (4, 9, 13).

Parce que peu documentées au Sénégal, nous avons mené la présente étude afin de déterminer la prévalence de ces affections à la Clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar, et d'en décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, étiologiques et évolutifs.

Malades et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective à partir des dossiers d'hospitalisation des malades admis à la Clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar, entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2003. Ont été inclus tous les patients VIH positif chez qui la ponction lombaire a ramené un LCR clair avec au moins un des critères suivants: plus de 10 éléments figurés/mm³; une protéinorachie supérieure à 0,20 g/l; la présence d'un agent infectieux ou de ses antigènes à l'examen bactériologique ou mycologique (examen microscopique, culture, recherche d'antigènes solubles par le test au latex).

Ont été exclus de l'étude les malades dont le statut sérologique VIH était négatif ou inconnu et les patients chez qui la ponction lombaire a ramené un LCR trouble ou purulent, ou normal à l'examen cyto-chimique, bactériologique et mycologique. Pour chaque dossier réunissant les critères d'inclusion, ont été recueillies les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives.

La saisie et l'exploitation des données ont été effectuées à l'aide du logiciel Epi-Info version 6.0. Pour la comparaison des proportions, nous avons utilisé le test du χ^2 . Une valeur de *p* inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

Résultats

Aspects épidémiologiques

Durant la période d'étude, nous avons colligé 46 cas de MLC sur terrain infecté par le VIH, représentant 52 % de la pathologie cérébro-méningée chez les patients VIH positif (46/89) et 92 % des méningites observées sur ce terrain (46/50). La moyenne annuelle des cas était de 15, le sex-ratio M/F de 1,5 et l'âge moyen de 40,7 ans \pm 8,9 avec des extrêmes de 23 et 61 ans. Le profil sérologique des patients vis à vis de l'infection rétrovirale était le VIH-1 (44 cas) et le VIH-2 (2 cas). Les principaux antécédents pathologiques notés étaient: la tuberculose pulmonaire (4 cas), la cryptococcose neuro-méningée (3 cas), la toxoplasmose cérébrale (2 cas). Cinq patients étaient préalablement sous traitement antirétroviral (Combivir® + indinavir) avec des durées d'utilisation de 8 semaines (1 cas), 12 semaines (2 cas), 16 semaines (1 cas) et 28 semaines (1 cas). De même, 20 patients étaient sous chimioprophylaxie au cotrimoxazole. Le délai d'hospitalisation (c'est à dire l'intervalle de temps entre le début de la maladie et l'hospitalisation du patient) variait entre deux jours et 180 jours, avec une médiane de 15 jours.

Aspects cliniques

Les symptômes les plus fréquemment observés étaient: les céphalées (80 %), les vomissements (52 %) et la fièvre (67 %). Les principaux signes neurologiques étaient: un syndrome méningé (74 %), un coma (28 %) à différents stades: stade 1 (4 cas), stade 2 (7 cas), stade 3 (2 cas); un déficit moteur chez 5 patients, à type d'hémi-parésie (2 cas) et de paraparésie flasque (3 cas); une atteinte des nerfs crâniens (4 cas) intéressant le VI (1 cas), le VII (2 cas) et le VIII (1 cas) (tableau I). Les facteurs de co-morbidité, retrouvés dans 26 cas (57 %), étaient: une gastro-entérite (10 cas), une pneumopathie à germe banal (5 cas), une tuberculose avec localisation pulmonaire (4 cas) et pleurale (2 cas), un paludisme (3 cas), un herpès génital (3 cas).

Tableau I.

Répartition des signes cliniques parmi les cas de MLC chez les patients VIH positif.

Distribution of clinical signs among CFM cases in HIV- positive patients.

signes	nb	%
céphalées	37	80
vomissements	24	52
fièvre	31	67
syndrome méningé	34	74
coma	13	28
convulsions	4	9
déficit moteur	5	11
atteinte de nerfs crâniens	4	9
syndrome d'hypertension intra-crânienne	2	4

Aspects paracliniques

L'examen cyto-chimique du LCR avait montré une formule lymphocytaire dans 35 cas (76 %) et une formule panachée dans 4 cas (9 %). Dans le reste des cas, la cytorachie était faite de polynucléaires non altérés (6 cas) ou altérés (1 cas). Le nombre de cellules variait d'un élément à plus de 500 000/mm³ avec une médiane de 6 éléments/mm³. L'albuminorachie moyenne était de 0,72 g/l avec un minimum de 0,25 g/l et un maximum de 1 g/l. Aucun des patients n'avait une hyperalbuminorachie isolée. La recherche d'agents infectieux dans le LCR a été positive dans 29 cas (63 %), et uniquement à l'examen mycologique (examen direct après coloration à l'encre de Chine et/ou culture et/ou recherche d'antigènes cryptococciques par le test au latex). Les examens bactériologiques (culture et test au latex) ont été négatifs dans les 13 cas où ils ont été effectués. Ni la PCR virale, ni la culture pour BK n'ont été réalisées, ces deux types d'examen n'étant pas disponibles dans le service. Le scanner cérébral, réalisé chez 4 malades, avait révélé des anomalies dans deux cas: une hypodensité fronto-pariétale droite et une atrophie cérébrale. Sur 33 malades ayant bénéficié d'un examen hématologique, une anémie avait été observée dans 30 cas (91 %). Le taux moyen d'hémoglobine était de 8 g/dl avec des extrêmes de 4 g/dl et 12 g/dl. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles avait été observée chez 18 patients (55 % des cas examinés), avec un taux moyen de globules blancs de 11 933/mm³ et des extrêmes de 4 400 et 24 000/mm³. Seuls 12 patients avaient bénéficié d'une numération des lymphocytes T CD4 dont le taux médian était de 10/mm³ avec des extrêmes de 1 et 186/mm³. Onze patients sur les 12 avaient un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 100/mm³. D'autres examens paracliniques avaient été effectués en fonction du contexte: clichés thoraciques montrant des anomalies dans 7 cas/21, à type de miliaire hémotogène, d'infiltrats parenchymateux diffus et de pleurésie; goutte épaisse: positive pour *Plasmodium falciparum* chez 3 malades/33; hémocultures négatives chez les 14 patients qui en ont bénéficié; recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants positive dans 2 cas/8.

Aspects étiologiques, évolutifs et pronostiques

Les étiologies des MLC étaient représentées par la cryptococcose (29 cas, soit 63 %) et la tuberculose neuroméningée (5 cas, soit 11 %). Le diagnostic de tuberculose neuroméningée a été retenu sur la base d'arguments indirects: épidémiologiques (notion de contagion), cliniques (foyer pulmonaire ou pleural), biologiques (méningite lymphocytaire, hyperprotéinorachie) et thérapeutiques (amélioration sous traitement antituberculeux). Chez 12 patients (26 % des cas), aucune étiologie n'a été retrouvée. Il est à noter que dans les cas de cryptococcose, le protocole thérapeutique utilisé dans le service consiste en

l'administration de fluconazole à raison de 400 à 800 mg/jour en perfusion intraveineuse pendant 8 semaines, suivie d'une dose d'entretien de 200 mg/jour *per os*. Ce traitement d'entretien est poursuivi jusqu'à ce que le taux de lymphocytes CD4 reste supérieur à 200/mm³ pendant une durée de 6 mois. Pour la tuberculose neuroméningée, une quadrithérapie associant rifampicine, isoniazide, éthambutol et pyrazinamide a été utilisée pour une durée de 2 mois, suivie d'une bithérapie rifampicine-isoniazide ou éthambutol-isoniazide pendant 12 mois. La durée médiane d'hospitalisation a été de 16 jours, avec des extrêmes de 1 jour et 121 jours. L'évolution de la MLC a été émaillée de complications chez 4 patients : cécité binoculaire (1 cas), surdité (1 cas), troubles trophiques à type d'escarre (2 cas).

La létalité globale a été de 63 % (29 décès). Elle était de 58,6 % pour la cryptococcose neuroméningée (17 décès/29), 40 % pour la tuberculose neuroméningée (2 décès/5) et 83 % dans les cas d'indétermination étiologique (10 décès/12). La létalité n'était pas significativement différente selon l'âge, le sexe, le délai d'hospitalisation, l'existence ou non d'un coma, d'un déficit moteur ou d'une pathologie associée. Parmi les malades guéris (17 cas), 4 présentaient des séquelles neurologiques à type de strabisme avec diplopie (2 cas), hémiparésie avec paralysie faciale (1 cas), paraparésie flasque (1 cas). Après hospitalisation, cinq patients bénéficient encore d'un suivi médical dans un centre de traitement ambulatoire à Dakar, deux sont décédés et les autres sont perdus de vue. Les caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une numération lymphocytaire et/ou d'un traitement antirétroviral sont indiquées dans le tableau II.

Tableau II

Evolution des cas de MLC chez les patients sous traitement antirétroviral et/ou ayant bénéficié d'une numération des lymphocytes CD4.

Evolution of CFM cases in patients under antiretroviral treatment and/or had been taken CD4 lymphocytes count.

n°	année	sexe	âge (ans)	CDA (mm ³)	ARV*	durée ARV (semaines)	évolution
1	2001	M	37	22	Non	-	décès
2	2001	M	37	14	Non	-	décès
3	2001	F	29	-	Oui	12	guérison
4	2002	M	34	1	Non	-	décès
5	2002	M	40	12	Non	-	guérison
6	2002	M	40	4	Oui	8	guérison
7	2002	M	60	71	Non	-	décès
8	2002	M	42	2	Non	-	décès
9	2002	M	49	186	Oui	12	guérison
10	2002	M	30	36	Oui	28	décès
11	2003	F	23	1	Oui	12	guérison
12	2003	M	37	1	Non	-	décès
13	2003	F	40	8	Non	-	guérison

ARV* : traitement anti viral

Discussion

Cette étude rétrospective nous a permis de noter la place prépondérante des MLC chez nos patients infectés par le VIH. En effet, celles-ci représentent la moitié des affections cérébro-méningées au cours du sida et neuf cas sur dix méningites surviennent sur ce terrain immunodéprimé. La fréquence de survenue des MLC sur un tel terrain a cependant été notée ailleurs, tout comme la prédominance masculine (4, 9). Cependant, dans une cohorte de 239 patients VIH positif actuellement suivis dans le service, le sex-ratio M/F est de 0,68, ce qui diffère significativement du sex-ratio de 1,5 noté dans notre population d'étude ($\chi^2 = 6,45$ avec $p = 0,01$). Des antécédents de tuberculose pulmonaire, de cryptococcose neuroméningée et de toxoplasmose cérébrale ont par ailleurs

été notés chez nos patients, comme dans la série de EHOLIE *et al.* à Abidjan (4), soulevant le problème de la prévention de ces infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH. Le délai médian d'hospitalisation était de 15 jours, traduisant le caractère souvent subaigu ou chronique des MLC observées chez les patients infectés par le VIH (4).

Sur le plan clinique, la symptomatologie recueillie chez nos patients était dominée par les céphalées (80 %), la fièvre (67 %), le syndrome méningé (74 %). Le même constat avait été fait dans des séries africaines où les autres manifestations neurologiques retrouvées chez nos patients (convulsions, coma, déficits neurologiques) ont également été observées (4, 6, 13). Bien qu'elle soit inconstante, la fièvre est considérée par certains auteurs comme un critère clinique de diagnostic d'une MLC, pathologie dont elle peut résumer à elle seule la symptomatologie pendant une ou plusieurs semaines (1). Des associations morbides ont surtout été notées avec la tuberculose pleuro-pulmonaire, les gastro-entérites, les pneumopathies à germes banals et l'herpès génital. De tels facteurs de co-morbidité (notamment la tuberculose pulmonaire, la diarrhée chronique et la candidose digestive) ont été signalés par d'autres auteurs (13).

L'analyse biologique du LCR a montré la prédominance de la formule lymphocytaire (76 %) avec une albuminorachie moyenne de 0,72 g/l. Ces caractères cytochimiques (lymphocytose et albuminorachie modérée) sont ceux habituellement décrits dans les MLC (7). Par ailleurs, la recherche d'agents infectieux dans le LCR s'est avérée positive dans 63 % des cas et uniquement à l'examen mycologique, alors que les autres examens complémentaires (bactériologie du LCR, hémoculture, radiographie du thorax, scanner cérébral) ont été peu contributifs au diagnostic étiologique des MLC dans notre série. C'est ainsi que la cryptococcose neuroméningée occupe la première place des étiologies avec 29 cas (63 %). Il en est de même dans l'étude de EHOLIE *et al.* (4) qui considèrent la cryptococcose neuroméningée comme la première cause de méningite lymphocytaire non virale de l'adulte à Abidjan avec 53 % des cas. D'autres auteurs ont fait le même constat ailleurs en Afrique (13). L'avènement du VIH/SIDA a ainsi modifié l'épidémiologie des MLC, notamment leur profil étiologique. En effet, si jusqu'ici la tuberculose neuroméningée était la principale cause des MLC après les viroses (10), la cryptococcose est venue occuper le devant la scène, surtout dans les pays en développement où la prévalence de l'infection par le VIH est élevée (1, 4). Actuellement, 80 à 90 % des infections cryptococciques surviennent chez les sujets infectés par le VIH (5), notamment lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 100/mm³ (3), ce qui est le cas chez la plupart de nos patients. La létalité de cette affection a été de 59 % chez nos patients, alors qu'elle était de 85,7 % dans le même service entre 1986 et 1996 (12), 42,3 % à Bangui (13), 59 à 77 % à Abidjan (1, 4), 80 % à Bujumbura (8).

La tuberculose neuroméningée arrive au second rang des étiologies des MLC dans notre série, avec 5 cas (11 %). Dans l'étude de EHOLIE *et al.*, elle occupait également la deuxième position après la cryptococcose (4). En Espagne, une étude comparative effectuée chez des patients séronégatifs et séropositifs a montré une forte prévalence de méningite tuberculeuse chez les personnes vivant avec le VIH (10 % *versus* 2 %) (11). L'évolution de la tuberculose neuroméningée a été marquée par une létalité de 40 % dans notre série, contre 51 % à Abidjan (4). Chez 12 de nos malades (26 %), aucune cause n'a été identifiée. De telles situations ne sont pas rares, puisque 30 % des méningites chroniques restent sans étiquette

étiologique malgré des recherches cliniques et biologiques minutieuses (2).

Conclusion

Une meilleure prise en charge des MLC au cours du sida dans nos services nécessite de relever le plateau technique des laboratoires de diagnostic, mais également de disposer d'antifongiques systémiques efficaces et d'assurer une meilleure prévention primaire des infections opportunistes par une large utilisation des antirétroviraux. Peut-être devrait-on aussi réfléchir sur la possibilité d'une prévention primaire spécifique de la cryptococcose chez les patients VIH positif fortement immunodéprimés, ceci en même temps que l'initiation du traitement antirétroviral.

Références bibliographiques

1. BISSAGNE E, OUHON J, KRA O & KADIO A - Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Méd Mal Infect*, 1994, **24**, 580-585.
2. COLOMBE B, DERRADJI M, BOSSERAY A, MASSOT C & DEBRU J-L - Méningites chroniques: étiologies, diagnostic et thérapeutique. *Rev Méd Interne* 2003, **24**, 24-33.
3. DROMER F - Cryptococcose. *Rev Prat*, 2001, **51**, 738-741.
4. EHOUE SP, ADOU BRYNH O, DOMOU AK, KAKOU A, EHUI E *et al.* - Méningites lymphocytaires non virales de l'adulte en COTE D'IVOIRE. *Bull Soc Pathol Exot*, 2000, **93**, 50-54.
5. HAJJEH RA, CONN LA, STEPHEUS DS, BAUGHMAN W, HAMIL R *et al.* - Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. *Cryptococcal active surveillance group. J Infect Dis*, 1999, **179**, 449-454.
6. KALLEL K, MEJRI H, BELHADJ S, BOUSSEN N, KILANI B *et al.* - La cryptococcose neuro-méningée: méningite du sujet immunodéprimé. *La Tunisie Médicale*, 1999, **77**, 45-49.
7. LABRUNE G & MALLETT R - Orientation du diagnostic devant une méningite à liquide clair. *Rev Prat*, 1975, **25**, 603-607.
8. LAROCHE R, DEPPNER M, NDABANEZE E *et al.* - Cryptococcose à Bujumbura à propos de 80 cas observés en 42 mois. *Méd Afr Noire*, 1990, **37**, 588-591
9. MILLOGO A, KI-ZERBO GA, SAWADOGO AB, OUEDRAOGO I, YAMEOGO A *et al.* - Manifestations neurologiques associées à l'infection par le VIH au Centre hospitalier de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, **92**, 23-26.
10. NOEL V & LORTHOLARY O - Méningites infectieuses à liquide clair. Epidémiologie, étiologie, diagnostic, évolution, pronostic, traitement. *Rev Prat*, 1996, **46**, 1665-1672.
11. SANCHEZ-PORTO CARRERO J, PERREZ C & JIMENEZ E - Tuberculosis meningitis: clinical characteristics and comparison with cryptococcal meningitis in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Arch Neurol*, 1996, **53**, 671-676.
12. SOW PS, DIOP BM, DIENG Y, DIA NM, SEYDI M *et al.* - Cryptococcose neuro-méningée au cours de l'infection à VIH à Dakar. *Méd Mal Infect*, 1998, **28**, 511-515.
13. YASSIBANDA S, KAMALO CG, MBOLIDO CD, KOFI B, CAMENGO SM *et al.* - Les infections neuro-méningées de l'adulte en milieu hospitalier à Bangui: aspects étiologiques, cliniques et évolutifs. *Méd Afr Noire*, 2002, **49**, 6, 299-303.