

Errance diagnostique sur terrain VIH chez un patient présentant une Tuberculose pulmonaire associée à une encéphalite à Herpès simplex virus**Misdiagnosis in an HIV patient with pulmonary tuberculosis associated with encephalitis caused by Herpes simplex virus**

Fall NM¹, Cisse VMP¹, SY A, Diallo-Mbaye K¹, Sambou C¹, Massaly A¹, Ka D¹,
Lakhe NA¹, Diouf A¹, Seydi M¹

1. Service des maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalo-universitaire de Fann, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

***Auteur correspondant :** Dr. Ndeye Maguette Fall, MD, MPH/Épidémiologie ; Infectiologue, Service des maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalo-universitaire de Fann, Université Cheikh Anta Diop, BP : 5035, Dakar-Fann, Sénégal. Téléphone : 00221766718005. E-mail: maguifall4@gmail.com.

Résumé

L'herpès simplex virus (HSV) est la cause la plus fréquente d'encéphalite virale avec environ un tiers des cas. Elle est liée à la réplication du virus quiescent dans les ganglions nerveux céphaliques après une primo-infection oropharyngée ou sexuelle. L'herpès simplex virus de type 1 (HSV-1) est le plus souvent en cause dans 90%. Nous rapportons un cas de méningo-encéphalite herpétique associée à une tuberculose pulmonaire chez une patiente de 64ans, terrain de VIH-1 au stade SIDA et naïve de traitement antirétroviral. L'examen neurologique retrouvait une altération de la conscience avec un score de Glasgow à 8/15 (E4V3M1) et un signe de localisation neurologique à type de tétraplégie, un syndrome méningé. A l'examen pleuropulmonaire, elle présentait un syndrome de détresse respiratoire et un syndrome de condensation pulmonaire basale bilatérale. La radiographie du thorax de face retrouvait un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral prédominant à gauche. Le GeneXpert sur le liquide de tubage gastrique était positif. La Polymerase Chain Reaction (PCR) virale du LCS était positive au HSV-1. L'évolution a été marquée par le décès au bout de 12 jours d'hospitalisation et ceci malgré un traitement bien conduit à base d'aciclovir et d'antituberculeux (RHZE : Rifampicine-Isoniazide-Pirazinamide-Ethambutol), soulignant ainsi certaines difficultés de diagnostic et de prise en charge des patients au stade de maladie avancée du VIH (MAV).

Mots clés : HSV, Tuberculose, VIH

Abstract

Herpes simplex virus (HSV) is the most common cause of viral encephalitis, accounting for around a third of cases. It is linked to replication of the virus quiescent in the cephalic nerve ganglia after a primary oropharyngeal or sexual infection. Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) is most commonly implicated in 90% of cases. We report a case of herpetic meningoencephalitis associated with pulmonary tuberculosis in a 64-year-old female patient with HIV-1 at the AIDS stage, who was antiretroviral-naïve. Neurological examination revealed impaired consciousness with a Glasgow Coma Scale score of 8/15 (E4V3M1) and a neurological localization sign in the form of tetraplegia, along with meningeal signs. On pleuropulmonary examination, she presented with respiratory distress and a bilateral basal pulmonary consolidation syndrome. The chest X-ray showed a bilateral alveolo-interstitial syndrome, more pronounced on the left. GeneXpert on gastric lavage fluid was positive. Viral Polymerase Chain Reaction (PCR) of the CSF was positive for HSV-1. The course was marked by death after 12 days of hospitalization, despite well-conducted treatment with acyclovir and antituberculosis therapy (RHZE: Rifampicin-Isoniazid-Pyrazinamide-Ethambutol), highlighting certain difficulties in diagnosis and management of patients at the stage of advanced HIV disease (AHD).

Key words: HSV, Tuberculosis, HIV

INTRODUCTION

Les méningo-encéphalites herpétiques sont des affections sévères avec une morbi-mortalité non négligeable malgré un traitement antiviral bien conduit [1]. Leur présentation clinique, souvent polymorphe, peut être trompeuse, en particulier chez les patients immunodéprimés, chez qui les manifestations neurologiques sont fréquemment atypiques et les données biologiques peu spécifiques. Aussi, leur diagnostic précoce demeure un enjeu crucial, conditionnant directement le pronostic fonctionnel et vital des patients. Chez les personnes vivant avec le VIH, la diversité des agents opportunistes responsables d'atteintes du système nerveux central complique d'avantage la démarche diagnostique. En zone d'endémie tuberculeuse, les méningo-encéphalites à liquide cérébro-spinal clair sont volontiers attribuées en première intention à une étiologie tuberculeuse, au risque de méconnaître une cause virale concomitante ou alternative, telle que l'infection herpétique, retardant parfois la mise en route d'un traitement spécifique. D'autres virus neurotropes, notamment le virus varicelle-zona (VZV) ou le cytomégalovirus (CMV), pouvant également être évoqués dans ce contexte, la possibilité d'associations étiologiques chez le sujet immunodéprimé impose une exploration microbiologique exhaustive du liquide cérébro-spinal. La PCR virale du LCS constitue ainsi un examen clé, permettant un diagnostic rapide et précis, conditionnant une prise en charge thérapeutique adaptée. À travers l'observation clinique rapportée, nous illustrons l'intérêt majeur de la réalisation systématique d'une PCR virale du LCS devant tout tableau de méningo-encéphalite à liquide clair chez un patient vivant avec le VIH, notamment en contexte de forte endémie tuberculeuse, afin d'éviter les errances diagnostiques et d'améliorer le pronostic.

OBSERVATION CLINIQUE

Il s'agissait d'une patiente de 64 ans, hypertendue connue, depuis 10 ans, non suivie, immunodéprimée par l'infection à VIH-1 de découverte fortuite le 20/08/2024, naïve au traitement antirétroviral, dont le taux de lymphocytes TCD4+ et la charge virale VIH sont inconnus, qui a été référée par l'hôpital militaire de Ouakam au service des maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalier national et universitaire de Fann le 27/08/2024, pour altération de la conscience et dyspnée. Le

début des symptômes remontait à trois semaines avant son hospitalisation à l'hôpital militaire de Ouakam, marqué par l'installation brutale de céphalées intenses, diffuses en casque, permanentes, sans notion de photophobie ni phonophobie, sans irradiation particulière, non calmées par la prise d'antalgiques. Ce tableau n'avait pas motivé de consultation. Secondairement, environ une semaine plus tard, sont apparus des troubles du comportement à type de logorrhée et une désorientation temporo-spatiale. Devant ces symptômes, la patiente fut hospitalisée à l'hôpital militaire de Ouakam durant sept jours pour une probable méningo-encéphalite à pyogènes avec un traitement à base de ceftriaxone et de lévofloxacine mais sans amélioration. Devant l'aggravation de la symptomatologie et l'apparition d'une dyspnée stade IV de Sadoul, sans notion de douleur thoracique mais avec une toux productive ramenant des expectorations séromuqueuses, elle a été transférée au service des maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalier national et universitaire de Fann pour une meilleure prise en charge.

À l'admission, l'examen physique retrouva un état général altéré, une fièvre (38,1°C), un pouls à 113 battements par minute, une tension artérielle à 143/92 mmHg, une fréquence respiratoire à 35 cycles par minute, des muqueuses conjonctivales colorées, et l'absence d'œdèmes des membres inférieurs et un syndrome d'immunodépression clinique (trichopathie soyeuse et candidose buccale).

L'examen neurologique objectiva une altération de la conscience avec un score de Glasgow à 8/15 (E4V3M1) et un signe de localisation neurologique à type de tétraplégie, un syndrome méningé (céphalées intenses, diffuses en casque, permanentes, sans notion de photophobie ni phonophobie, sans irradiation particulière, non calmées par la prise d'antalgiques, raideur de la nuque, signes de Brudzinski et Kernig présents).

L'examen pleuropulmonaire, objectiva un syndrome de détresse respiratoire (polypnée, battement des ailes du nez et désaturation à l'air ambiant à 86%) et à l'auscultation nous avions un syndrome de condensation pulmonaire basale bilatérale. La tomodensitométrie cérébrale était normale (Figure 1). La radiographie du thorax de face retrouvait un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral prédominant à gauche. Le GeneXpert sur le liquide de tubage gastrique était positif avec

sensibilité à la rifampicine. La ponction lombaire avait ramené un liquide cérébro-spinal (LCS) clair, hypertendu avec à la cytologie quantitative : 30 éléments/mm³ dont 19% de lymphocytes et 81% de polynucléaires neutrophiles altérés, à la chimie une hyperprotéinorachie à 1,55 g/l et une normoglycorachie à 0,69 g/l. La bactériologie du liquide cérébro-spinal n'avait pas isolé de germe à l'examen direct comme à la culture. La Polymerase Chain Reaction (PCR) virale du LCS était positive au HSV-1, et le GeneXpert négatif. Les hémocultures étaient stériles.

À la numération formule sanguine, on notait une anémie hypochrome microcytaire à 9,2g/l, une protéine C-réactive à 133mg/l et une glycémie capillaire à 0,9 g/l. Le diagnostic d'une méningo-encéphalite herpétique à HSV-1 associée à une tuberculose pulmonaire sur terrain de VIH-1 au stade SIDA avait été retenu. La patiente est décédée au bout de 12 jours d'hospitalisation malgré un traitement bien conduit à base d'aciclovir 600 mg par voie intraveineuse toutes les huit heures et d'antituberculeux (RHZE : rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol) : 3 comprimés par jour.

Tableau I : Résultats de la ponction lombaire réalisée à l'admission de la patiente au service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital universitaire de Fann

Caractéristiques du LCR	Résultats	Normes du laboratoire
Macroscopie	Clair, hypertendu	Eau de roche, tension normale
Chimie		
Glycorachie	0,69 g/L	0,40–0,80 g/L
Protéinorachie	1,55 g/L	0,15–0,45 g/L
Cytologie	30 éléments/mm ³	< 5 éléments/mm ³
PNN*	81 %	—
Lymphocytes	19 %	—
Microbiologie		
Bactériologie	Négative	Stérile
GeneXpert	Négatif	Stérile
PCR virale	Positive HSV-1	Stérile
Encre de Chine/Culture	Négative	Stérile
Sérologie syphilitique	Non réalisée	Stérile

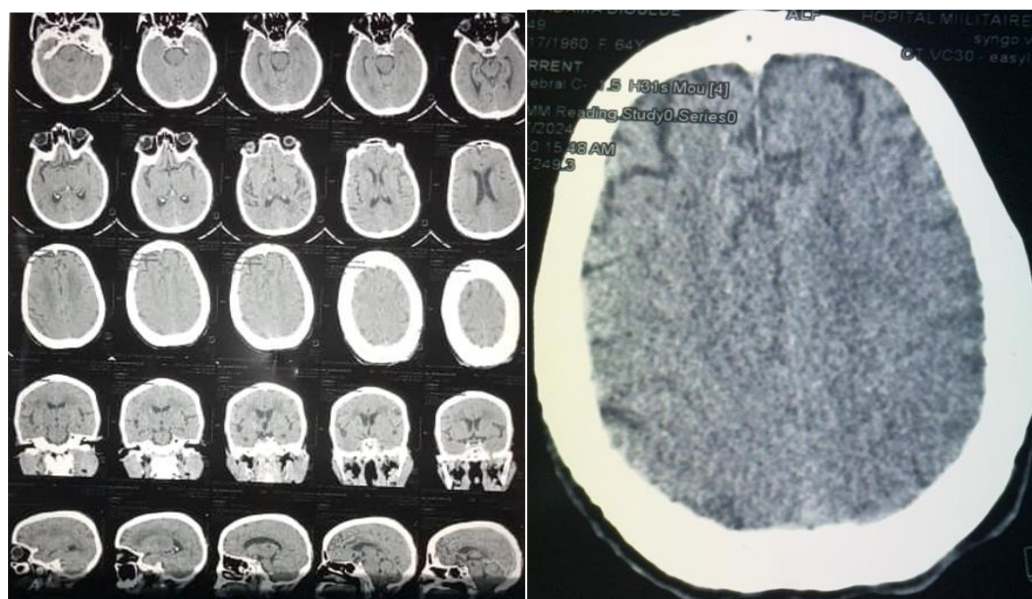


Figure 1 : TDM cérébrale de la patiente à son admission au service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital universitaire de Fann

Figure 1: CT scan of the patient's brain at her admission to the infectious and tropical diseases department of Fann University Hospital

DISCUSSION

L'infection à VIH reste un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale avec près de 40 millions de personnes infectées dont plus des deux tiers dans la région africaine de l'OMS [2]. Le retard diagnostic et de prise en charge peut parfois être le lit de la survenue d'infections opportunistes, la tuberculose étant la plus fréquente [3]. Le diagnostic de tuberculose pulmonaire chez notre patiente a pu être confirmé sur la base des signes cliniques, de la radiographie du thorax et du GeneXpert sur liquide de tubage gastrique. Le test GeneXpert® MTB/RIF est un grand apport diagnostique surtout dans les localisations pulmonaires chez les personnes vivant avec le VIH (PvVIH) et est recommandé par l'OMS [4]. En effet, il permet de détecter en temps réel la présence de mycobactéries du complexe tuberculosis à partir d'échantillons tels que le liquide de tubage gastrique ou les crachats avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 99% [5]. Devant le tableau que présentait notre patiente, il incombait de faire un bilan d'extension dans le but de rechercher d'autres localisations de la tuberculose, en l'occurrence celle neuroméningée. Cependant il est important de souligner que dans nos pays à ressources limitées, le diagnostic des infections opportunistes à localisation neurologique est un véritable challenge du fait d'un plateau technique limité. En effet, la plupart de ces infections sont similaires sur le plan clinique et la PCR n'est pas un examen disponible dans nos centres hospitalo-universitaires (CHU).

Chez notre patiente, les signes cliniques présentés tels que les troubles de la conscience et l'aspect macroscopiquement clair du LCS faisaient penser en premier lieu à une localisation neuroméningée de sa tuberculose. La TDM cérébrale normale ainsi que le GeneXpert au niveau du liquide cérébro-spinal négatif n'éliminaient pas non plus cette hypothèse. Aussi, la cytologie du liquide cérébro-spinal était à prédominance neutrophile. Ce qui entraînait d'avantage une errance diagnostique car orientant vers une étiologie bactérienne. La patiente avait déjà reçu une antibiothérapie préalable si bien que l'hypothèse de méningite bactérienne ne pourra pas être exclue définitivement d'autant plus que les antigènes solubles des principales bactéries responsables de méningite n'ont pas été recherchés. Néanmoins, dans l'optique d'une autre étiologie de la méningo-encéphalite, la bactériologie du LCS a été réalisée et la culture

était négative, d'où la réalisation de la PCR virale à l'Institut Pasteur de Dakar (IPD) qui était positive au HSV-1. En effet, la recherche de l'ADN viral par la Polymerase Chain Reaction (PCR) dans le LCS constitue l'examen de référence du diagnostic des méningo-encéphalites herpétiques. Elle a une sensibilité de 96% et une spécificité de 98% [6]. Classiquement, la tomodensitométrie cérébrale montre des lésions hypodenses, correspondant à l'œdème, ou hyperdenses, correspondant à la nécrose et à l'hémorragie. Ces images sont typiquement frontales, temporales, fronto-temporales, limbiques ou insulaires uni ou bilatérales [7]. L'imagerie cérébrale peut être également normale dans le cadre d'une encéphalite herpétique dans environ 2% des cas [8], comme chez notre patiente. Ainsi le diagnostic d'une méningo-encéphalite herpétique associée à une tuberculose pulmonaire a été retenue chez notre patiente.

Malgré un traitement médical bien conduit à base d'aciclovir et d'antituberculeux, notre patiente est décédée. En effet, l'encéphalite à HSV est une affection grave avec une morbi-mortalité élevée pouvant atteindre 70 % sans traitement et 16% à 22% chez les patients sous traitement [8,9,10,11]. Elle est fréquente avant l'âge de 20 ans et entre 60 et 70 ans avec une prédominance à 90% de HSV-1 [12]. La réalisation de la ponction lombaire avec l'examen cytochimique, l'imagerie cérébrale et surtout la recherche de germes dans le LCS permettent d'asseoir le diagnostic. Cependant, dans certains cas, l'imagerie peut être normale [8] et la formule leucocytaire trompeuse, ce qui était le cas chez notre patiente, d'où l'intérêt de la PCR virale. En outre, une PCR négative doit être répétée 3 à 7 jours après, et seule une seconde PCR négative permet d'éliminer définitivement une encéphalite herpétique [13]. L'ADN du HSV peut être détecté par PCR dès le premier jour suivant l'apparition de la maladie et elle persiste pendant 14 jours en moyenne [14], même en présence d'un traitement antiviral [15]. Dans nos pays à ressources limitées, c'est un examen difficile d'accès du fait d'un défaut de plateau technique adéquat. Elle n'est disponible que dans les laboratoires de référence tels que l'Institut Pasteur et avec un coût financier élevé. L'infection à VIH au stade d'immunodépression sévère pouvant être le lit d'infections opportunistes associées, ce cas est une parfaite illustration de la nécessité de

rendre disponible la PCR virale dans nos structures sanitaires pour une prise en charge plus efficiente. De plus, l'errance diagnostique retarde souvent le traitement des patients. Dans notre cas, le traitement de l'herpès simplex virus a été instauré tardivement, au dixième jour d'hospitalisation, étant donné que nous pensions plus à une tuberculose multifocale du fait de la localisation pulmonaire qui était déjà confirmée et de la similitude des symptômes en plus des difficultés de réalisation de la PCR virale. Le retard de prise en charge étant un facteur de mauvais pronostic, s'ajoute à cela la tuberculose qui est également une affection grevée d'une lourde mortalité chez les patients infectés par le VIH avec une létalité de 27% à 30% en Afrique [16].

CONCLUSION

L'infection à VIH au stade d'immunodépression sévère (SIDA) est le lit d'infections opportunistes. La plupart d'entre elles sont similaires sur le plan clinique, pouvant ainsi faire errer le diagnostic. Une infection pouvant en cacher une autre, le challenge dans nos pays à ressources limitées est de disposer d'un plateau technique adéquat, en l'occurrence la PCR virale, afin de limiter les errances diagnostiques. La patiente étant à un stade avancé de la maladie VIH, donc diagnostiquée très tardivement, il importe de promouvoir le diagnostic précoce à travers la sensibilisation afin d'initier un traitement antirétroviral (ARV).

Conflits d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Contributions des auteurs : tous les auteurs ont contribué dans la conception, la rédaction et la finalisation de cet article.

Remerciements : nous remercions toute l'équipe du service des maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalo-universitaire de Fann, en particulier Moussa Seydi, Viviane Marie Pierre Cisse, Khardiata Diallo Mbaye, Ndeye Aissatou Lakhe, Daye Ka et Sékou Aidara.

REFERENCES

1. Hakan E, Yasemin C, Derya OE, Sylviane D, Selcuk K, Lykke L, et al. Results of a multinational study suggest the need for rapid diagnosis and early antiviral treatment at the onset of herpetic meningoencephalitis. *Antimicrobial Agents and Chemother* 2015;59(6):3084-9
2. WHO. UNAIDS-Global Report 2023. Disponible en ligne : <https://www.thepath.unaids.org> (consulté le 23 Septembre 2024).
3. ONUSIDA.UNAIDS, le sida en chiffres 2015. Disponible en ligne : <https://www.unaids.org> (consulté le 23 Septembre 2024).
4. Sylvie AD, Aminata M, Daye K, Noel MM, Louise FD, Cheikh TN, et al. Utilisation du test GeneXpert pour le diagnostic de la tuberculose au service des maladies infectieuses du CHNU de Fann. *Pan African Medical Journal*. 2016;23:244. doi: [10.11604/pamj.2016.23.244.7442](https://doi.org/10.11604/pamj.2016.23.244.7442)
5. Rakotoson JL, Raherimandimby H, Rajaoarifetra J, Zafimahita A, Rakotoson L, Raharimbohita L, Raholiarisoa L, et al. GeneXpert MTB/RIF in a low-income country: Pneumology department of Fianarantsoa University Hospital Madagascar experience. *La revue médicale de Madagascar*. 2013;3(3):314-317.
6. Tebas P, Nease RF, Storch GA. Use of the Polymerase Chain Reaction in the diagnosis of Herpes simplex encephalitis: a decision analysis model. *Am j med*.1998;105(4):287-295. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00259-9.
7. B. Fatrez, L. Charbit, S. Moawad, F. Brault, E. Freling, J.-L. Schmutz, et al. Méningo-encéphalite herpétique compliquant un DRESS. In *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*.2017;144(12):S145-S146.doi: 10.1016/j.annder.2017.09.200
8. Franck R, Michel W, Frederique D, Cendrine C, Thomas DB, Sylvie C, et al. Outcome of and prognostic factors for Herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2002;1;35(3):254-60. doi: 10.1086/341405
9. Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis*.2004 Fall;1(4):169-78
10. ElShimy G, Mariyam J, Christina B, Fred, Lashin W. Intracranial Hemorrhage Complicating Herpes Simplex Encephalitis on

- Antiviral Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Infectious Diseases*, 2017, Article ID: 6038146. <https://doi.org/10.1155/2017/6038146>
11. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):303-27. doi: 10.1086/589747
 12. Monique R. Méningites et méningo-encéphalites de l'adulte. In: *Fiches Médecine Intensive, réanimation, urgences et défaillances viscérales aiguës*. Elsevier Masson; 2019. 296p. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/meningites-et-meningo-encephalites-de-ladulte> (consulté le 23 Septembre 2024)
 13. Tattevin P. Infectious meningoencephalitis in non-immunocompromised adult: State of the art. *Rev Med Intern* 2009; 30(2):125-34.
 14. Mitchell PS, Espy MJ, Smith TF, Toal DR, Rys PN, Berbari EF, et al. Laboratory diagnosis of central nervous system infections with herpes simplex virus by PCR performed with cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol*. 1997;35(11):2873-7. doi: 10.1128/jcm.35.11.2873-2877.1997.
 15. Revello MG, Baldanti F, Sarasini A, Zella D, Zavattoni M, Gerna G. Quantitation of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis by the polymerase chain reaction. *Clin Diagn Virol*. 1997;7(3):183-91. doi: 10.1016/s0928-0197(97)00269-9
 16. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet*. 2006;367(9514):938-40. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68384-0