

Cas clinique

COREVIH Caen

Guillaume Cosseron

Service des maladies infectieuses, CHU de Caen

Rencontres inter-COREVIH Bretagne – Normandie

5 et 6 septembre 2019

Présentation de la patiente

- Mme O., 57 ans, française
- Mode de vie :
 - Divorcée, 2 enfants
 - Agent administratif au tribunal
- Antécédents :
 - HTA ancienne depuis ses 20 ans
 - Hypothyroïdie
 - Appendicectomie
- Traitement habituel :
 - Bisoprolol, amiloride, hydrochlorothiazide, lévothyroxine

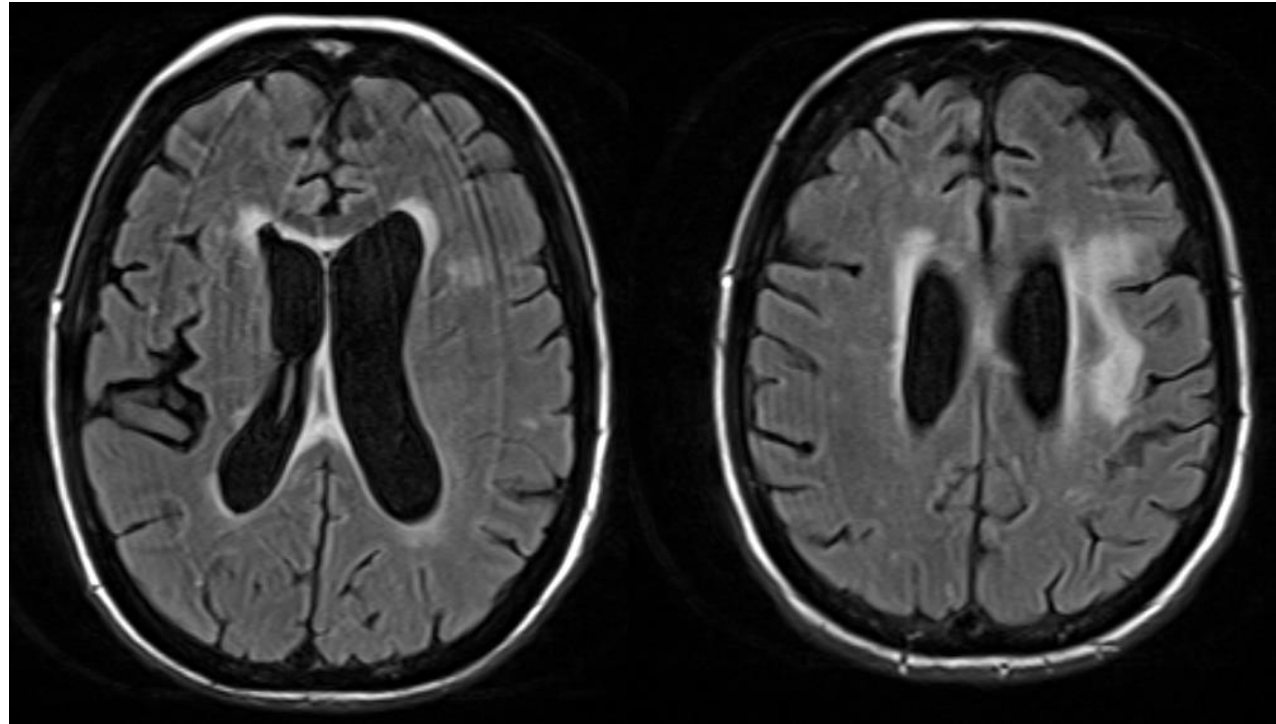
Histoire de la maladie

- AEG progressive évolutive sur au moins 6 mois :
 - Amaigrissement 10-20 kg + ralentissement psycho-moteur
 - Essai de paroxétine
 - Hospitalisation le 20 mai en psychiatrie
- Adressée au CHU le 29 mai par l'hôpital spécialisé
 - Mycose buccale invalidante : aphagie, déshydratation
 - Hospitalisation en secteur médical classique, fluconazole IV
 - Ralentissement psycho-moteur très sévère et s'aggravant
 - Akinésie, amimie, aphasie
 - Diagnostic évoqué : encéphalopathie de Wernicke
 - 15 juin : fièvre à 38,5 °C, dyspnée.
 - RXP : sd interstitiel bilatéral.
 - Amoxicilline + acide clavulanique

Devant ce tableau clinique, sont réalisées le même jour (= J0) :

- Une ponction lombaire
 - 4 éléments / 4300 GR
 - Protéinorachie = 0,50 g/l
 - Glycorachie normale
 - Examen direct négatif

- Une IRM cérébrale



Devant ce tableau clinique, sont réalisées le même jour (= J0) :

- Une ponction lombaire
 - 4 éléments / 4300 GR
 - Protéinorachie = 0,50 g/l
 - Glycorachie normale
 - Examen direct négatif
- Une IRM cérébrale
 - Hypersignaux FLAIR / leucopathie
- Une sérologie VIH
 - Positive
 - Immunoblot complet (VIH-1)

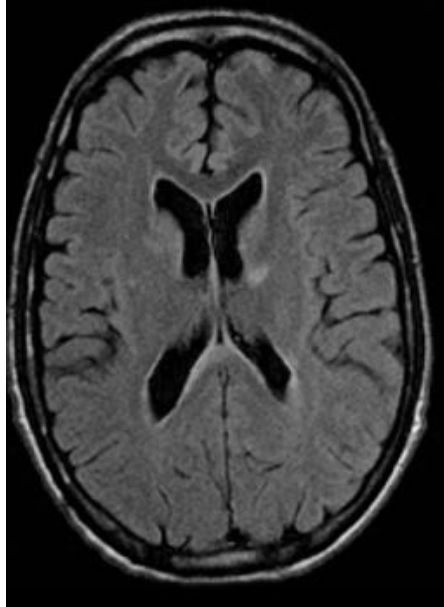
Devant ce tableau clinique, sont réalisées le même jour (= J0) :

- Une ponction lombaire
 - 4 éléments / 4300 GR
 - Protéinorachie = 0,50 g/l
 - Glycorachie normale
 - Examen direct négatif
- Une IRM cérébrale
 - Hypersignaux FLAIR / leucopathie
- Une sérologie VIH
 - Positive
 - Immunoblot complet (VIH-1)

À ce stade, quels diagnostics suspectez-vous ?

- A. Méningite à cryptocoque
- B. Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
- C. Encéphalite à CMV
- D. Encéphalopathie liée au VIH
- E. Lymphome cérébral
- F. Pneumocystose

Aspects IRM



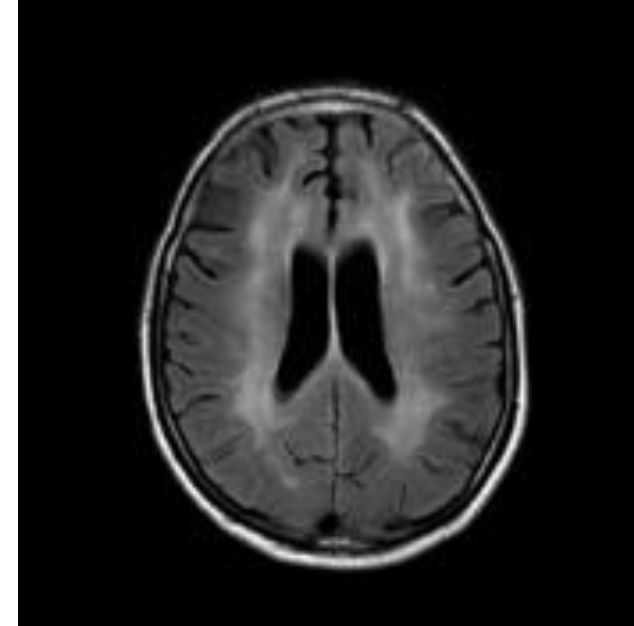
Encéphalite CMV :

- Ventriculo-encéphalite : élargissement des ventricules, hypersignaux péri-ventriculaires T2
- Ou encéphalite micronodulaire



Encéphalopathie VIH :

- Hypersignaux T2, sans réhaussement
- Localisation bilatérale dans la SB sous-corticale
- Souvent symétriques et mal délimitées



Vous complétez le bilan :

CD4/mm³	
ARN VIH (log)	sang
ADN CMV (log)	sang
ARN VIH (cp/ml)	LCR
PCR CMV	LCR
CV JC (log)	LCR

J0
17 juin
2
6,12
6,01
non fait
+
3,23

- Compléments d'analyses sur le LCR :
 - Antigènes solubles cryptocoques / encre de chine : négatifs
 - PCR HSV-VZV, EBV, HHV-6 : négatives
 - PCR VIH : pas assez de matériel
- Fond d'œil (18/06) : pas de rétinite
- Fibroscopie-LBA (19/06) :
 - Recherche de Pneumocystis positive
 - PCR CMV positive
- Gazométrie artérielle : pO₂ = 59 mmHg

Prise en charge initiale

La patiente est transférée en maladies infectieuses, nous sommes à J2.

Infection VIH stade SIDA avec :

- Pneumopathie à Pneumocystis
- Encéphalite à CMV + virus JC (LEMP) +/- VIH

Quels traitements débutez-vous ?

- A. Ganciclovir 5 mg/kg/j
- B. Ganciclovir 5 mg/kg/12 h
- C. Foscarnet 90 mg/kg/j
- D. Foscarnet 90 mg/kg/12 h
- E. Cotrimoxazole 1600-320 mg/8 h IV
- F. Méthylprednisolone 1 mg/kg/j IV

Prise en charge initiale

La patiente est transférée en maladies infectieuses, nous sommes à J2.

Infection VIH stade SIDA avec :

- Pneumopathie à Pneumocystis
- Encéphalite à CMV + virus JC (LEMP) +/- VIH

Quels traitements débutez-vous ?

- A. Ganciclovir 5 mg/kg/j
- B. Ganciclovir 5 mg/kg/12 h**
- C. Foscarnet 90 mg/kg/j
- D. Foscarnet 90 mg/kg/12 h**
- E. Cotrimoxazole 1600-320 mg/8 h IV**
- F. Méthylprednisolone 1 mg/kg/j IV**

Prise en charge initiale

- On débute à J2 un traitement par :
 - Ganciclovir 5 mg/kg/12 h + foscarnet 90 mg/kg/12h
 - Cotrimoxazole 4 ampoules/8 h + dexaméthasone 40 mg x2/jour

Opportunistic Infection	Preferred Therapy	Alternative Therapy	Other Comments
Cytomegalovirus (CMV) Disease, continued	<ul style="list-style-type: none"> • Ganciclovir 5 mg/kg IV q12h + (foscarnet 90 mg/kg IV q12h or 60 mg/kg IV q8h) to stabilize disease and maximize response, continue until symptomatic improvement and resolution of neurologic symptoms (CIII) • The optimal duration of therapy and the role of oral valganciclovir have not been established. • Optimize ART to achieve viral suppression and immune reconstitution (BIII). 	<ul style="list-style-type: none"> • For mild disease, if ART can be initiated without delay, consider withholding CMV therapy (CIII). 	

Rapport Morlat

- En cas d'atteinte neurologique centrale : une bithérapie associant ganciclovir et foscarnet est recommandée (AMM), sans que l'intérêt de cette bithérapie ne soit formellement prouvé (CIII).

Therapy for well-documented neurologic disease also has not been extensively studied. Given the poor outcomes in many patients with CMV-related neurologic disease, some experts would initiate therapy with both IV ganciclovir and IV foscarnet, despite the substantial toxicities associated with such an approach (CIII).

Prise en charge initiale

La patiente est transférée en maladies infectieuses, nous sommes à J2.

Infection VIH stade SIDA avec :

- Pneumopathie à Pneumocystis : **cotrimoxazole IV + DXM**
- Encéphalite à CMV + virus JC (LEMP) +/- VIH : **ganciclovir + foscarnet**

Quand débutez-vous le traitement ARV ?

- A. Tout de suite
- B. Quelques jours après le début du traitement anti-CMV
- C. 2 semaines après
- D. Après avoir éliminé une tuberculose évolutive
- E. Quand la patiente aura montré des signes d'amélioration sur le plan neurologique

Quand débutez-vous le traitement ARV ?

- A. **Tout de suite**
- B. Quelques jours après le début du traitement anti-CMV
- C. 2 semaines après
- D. Après avoir éliminé une tuberculose évolutive
- E. Quand la patiente aura montré des signes d'amélioration sur le plan neurologique

Most experts would not delay ART for more than 2 weeks after starting anti-CMV therapy for retinitis or for other end-organ diseases caused by CMV (CIII). IRIS is a particular concern with any neurologic disease, including CMV encephalitis, ventriculitis, and radiculitis. In these cases, however, most experts would not defer initiation of ART for more than 2 weeks, although clinical judgment based on individual cases is needed (CIII).

Recommandations CDCP / IDSA

Rapport Morlat

La mise en route d'un traitement anti-rétroviral est primordiale, après la mise en route d'un traitement spécifique et dans un délai de 15 jours sous réserve d'une bonne évolution de l'encéphalite.

Choix du traitement ARV

Quel traitement ARV choisissez-vous ?

- A. TDF + FTC + DRV/r
- B. TAF + FTC + ELV/c
- C. ABC + 3TC + DTG
- D. TAF + FTC + BIC
- E. TAF + FTC + RPV

- Vous n'avez pas le génotypage de résistance
- Vous n'avez pas le résultat de la recherche de l'allèle HLA B57*01
- La patiente n'est pas vigile et est alimentée par sonde naso-gastrique

Choix du traitement ARV

Quel traitement ARV choisissez-vous ?

- A. TDF + FTC + DRV/r
- B. TAF + FTC + ELV/c
- C. ABC + 3TC + DTG
- D. TAF + FTC + BIC
- E. TAF + FTC + RPV

- FTC + TDF + DRV/r débuté à J3 et switché à J11 (J8 début ARV) par FTC + TAF + ELV/c + T-20 car :
 - Hypophosphatémie rebelle, souhait de diminuer les doses de ténofovir
 - Volonté d'un traitement apte à réduire plus rapidement la charge virale

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)		1	Green	S - Susceptible
Ziagen® Abacavir (ABC)		1	Green	S - Susceptible
Viread® Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)		1	Green	S - Susceptible
Retrovir® Zidovudine (ZDV)		1	Green	S - Susceptible

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Doravirine (DOR)		1	Green	S - Susceptible
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)		1	Green	S - Susceptible
Intelence® Etravirine TMC125 (ETR)	90I	1	Green	S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *		1	Green	S - Susceptible
Rilpivirine (RPV)		1	Green	S - Susceptible

Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)		1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)		1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)		1	Green	S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)		1	Green	S - Susceptible
Aptivus® / Norvir® 500/200 Tipranavir / Ritonavir (TPV_RTV) **	36I, 69K, 89M	3	Red	R - Resistance

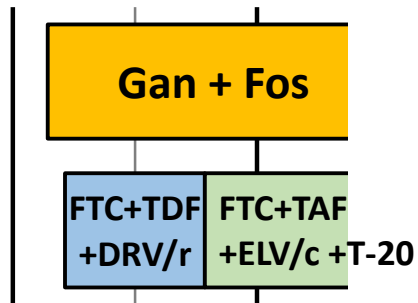
Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Bictegravir (BIC)	74I	1	Green	S - Susceptible
Cabotegravir (CAB)	74I	1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir BID (DTG_BID)	74I	1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir QD (DTG_QD)	74I	1	Green	S - Susceptible
Elvitegravir (EVG)		1	Green	S - Susceptible
Isentress® Raltegravir (RAL)		1	Green	S - Susceptible

Évolution à S2

CD4/mm³	
ARN VIH (log)	sang
ADN CMV (log)	sang
ARN VIH (cp/ml)	LCR
PCR CMV	LCR
CV JC (log)	LCR

J0	J14 S2
17 juin	1 ^{er} juillet
2	1
6,12	3,29
6,01	3 à 4
non fait	< 300
+	+
3,23	3,26

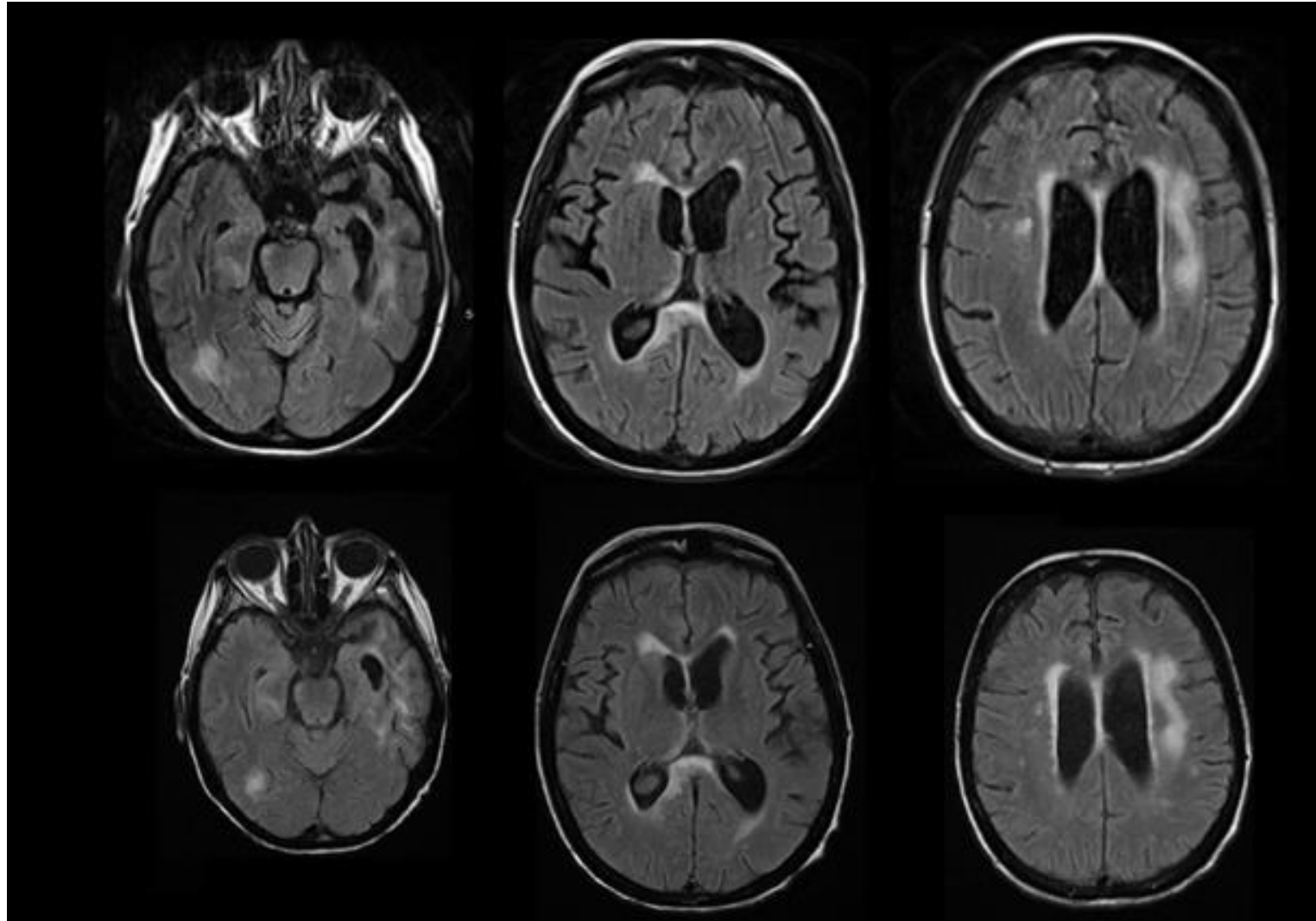


- Aggravation sur le plan neurologique
 - Troubles oculomoteurs
 - Hémiparésie droite

Que suspectez-vous ?

- IRIS-LEMP
- IRIS-CMV
- Evolution naturelle de la LEMP
- Evolution naturelle de l'encéphalite à CMV
- Nouvelle infection opportuniste (cryptococcose, tuberculose...)

Évolution IRM (séquences FLAIR)



J0

J17

Début anti-CMV

J15

Début ARV

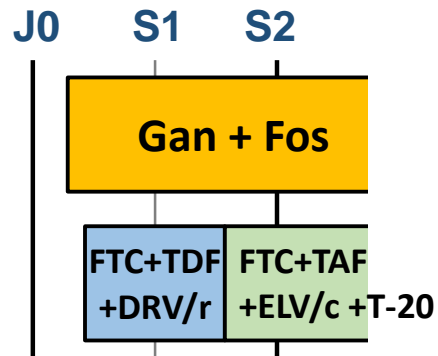
J14

Pas de réhaussement sur les séquences gado+

Évolution à S2 / J17 (J15 début anti-CMV, J14 début ARV)

CD4/mm³	
ARN VIH (log)	sang
ADN CMV (log)	sang
ARN VIH (cp/ml)	LCR
PCR CMV	LCR
CV JC (log)	LCR

J0	J14 S2
17 juin	1 ^{er} juillet
2	1
6,12	3,29
6,01	3 à 4
non fait	< 300
+	+
3,23	3,26



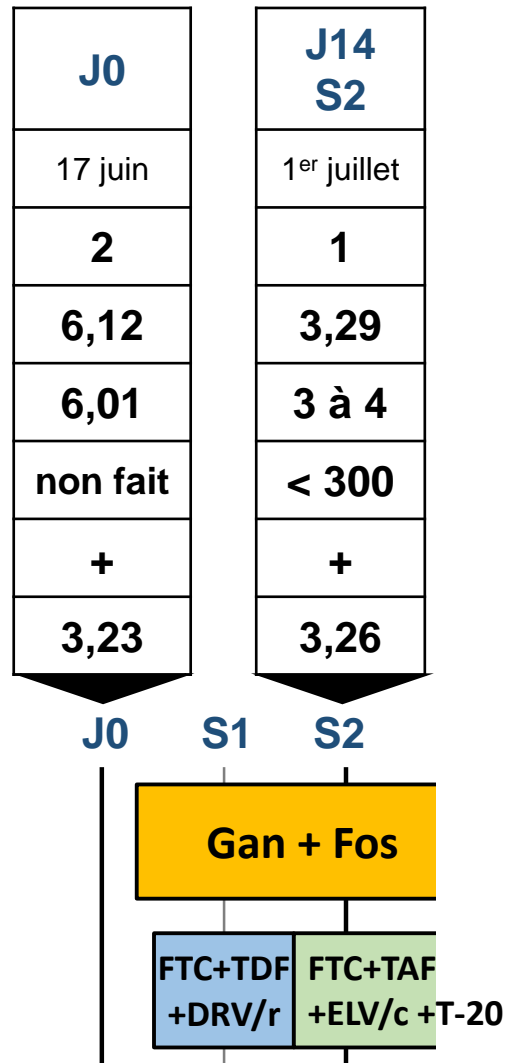
- Aggravation sur le plan neurologique
- IRM : stabilité, pas de prise de gado

Que suspectez-vous ?

- IRIS-LEMP : pas de prise de gado
- IRIS-CMV : théorique mais ... ?
- Evolution naturelle de la LEMP : pas de nouvelle lésion IRM
- Evolution naturelle de l'encéphalite à CMV : probablement problème majoritaire et PCR CMV toujours +
- Nouvelle infection opportuniste : PL -

Évolution à S2 / J17 (J15 début anti-CMV, J14 début ARV)

CD4/mm³	
ARN VIH (log)	sang
ADN CMV (log)	sang
ARN VIH (cp/ml)	LCR
PCR CMV	LCR
CV JC (log)	LCR



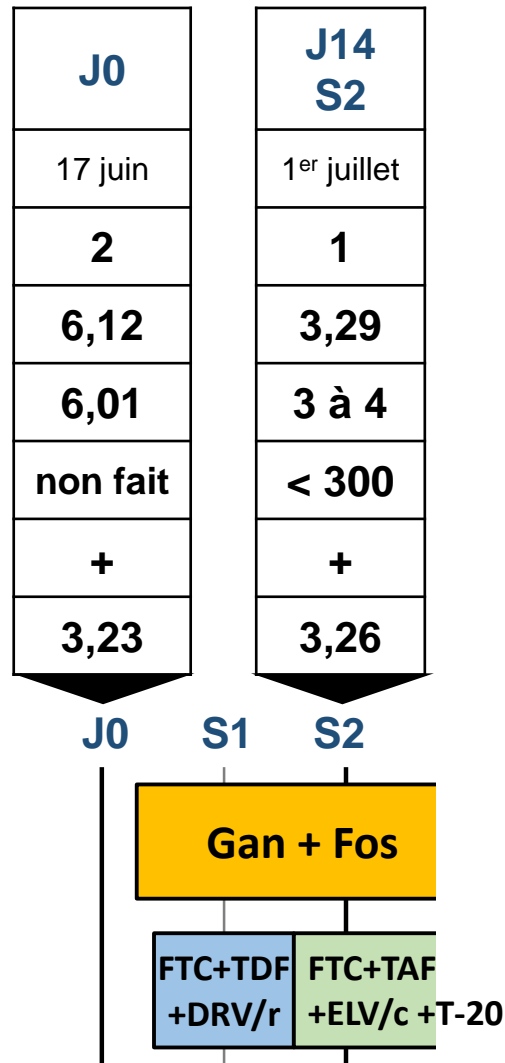
- Aggravation sur le plan neurologique
- IRM : stabilité, pas de prise de gado

Que faites-vous ?

- Arrêt de la corticothérapie
- Poursuite de la corticothérapie
- Arrêt de l'enfuvirtide
- Début de pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 4 à 6 semaines
- Biopsie cérébrale
- Maintien du traitement anti-CMV et ARV tel quel

Évolution à S2 / J17 (J15 début anti-CMV, J14 début ARV)

CD4/mm ³	
ARN VIH (log)	sang
ADN CMV (log)	sang
ARN VIH (cp/ml)	LCR
PCR CMV	LCR
CV JC (log)	LCR



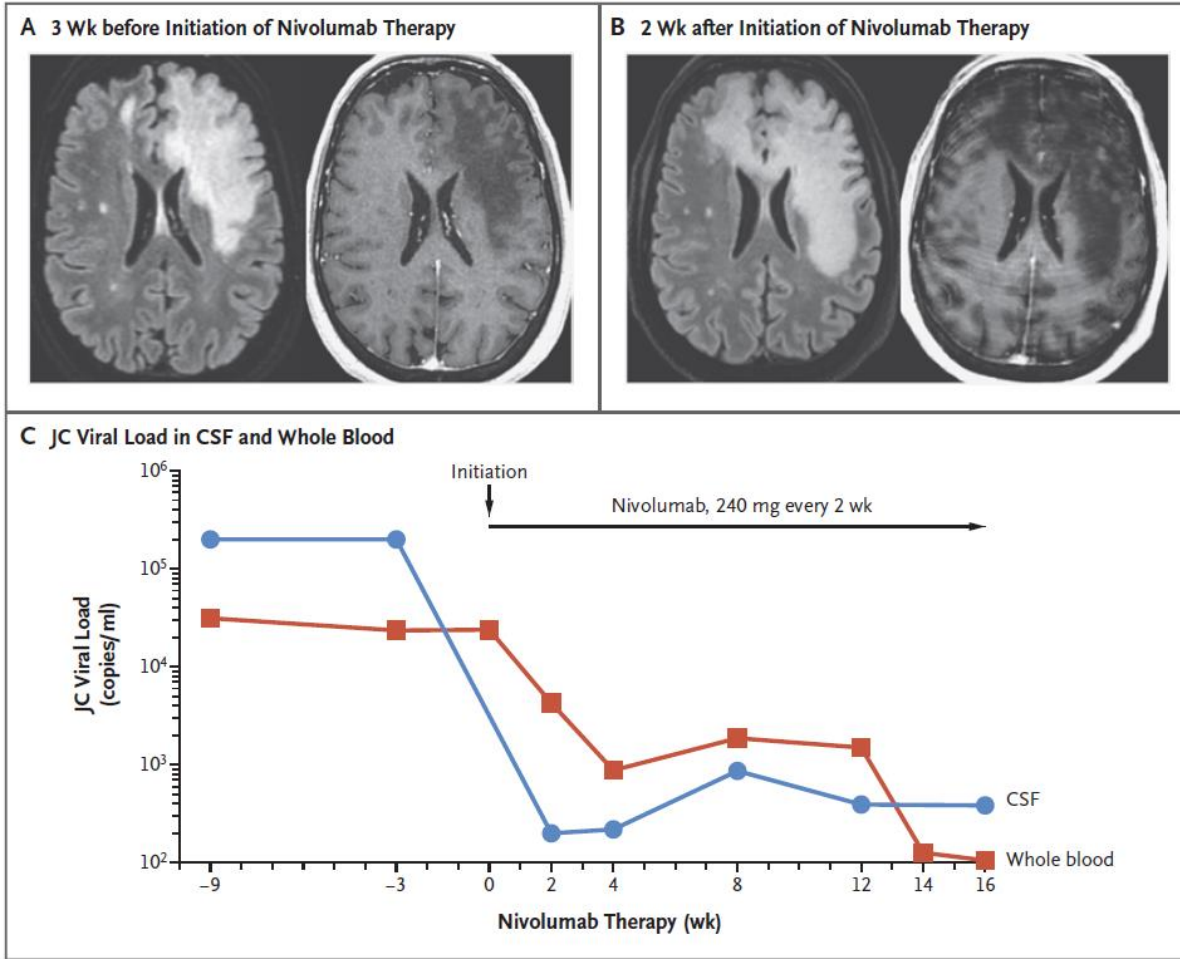
- Aggravation sur le plan neurologique
- IRM : stabilité, pas de prise de gado

Que faites-vous ?

- Arrêt de la corticothérapie**
- Poursuite de la corticothérapie
- Arrêt de l'enfuvirtide
- Début de pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 4 à 6 semaines
- Biopsie cérébrale
- Maintien du traitement anti-CMV et ARV tel quel**

CORRESPONDENCE

Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Nivolumab



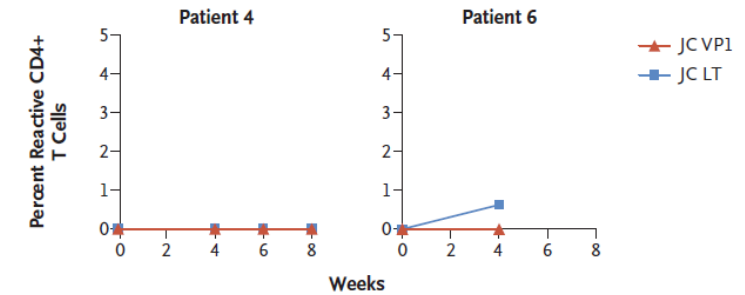
Walter et al., NEJM April 2019

ORIGINAL ARTICLE

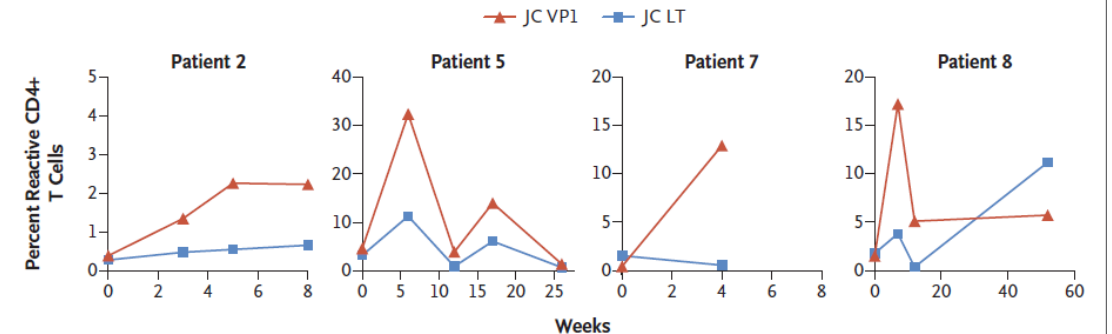
Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Irene Cortese, M.D., Pawel Muranski, M.D., Yoshimi Enose-Akahata, Ph.D., Seung-Kwon Ha, D.V.M., Ph.D., Bryan Smith, M.D., MariaChiara Monaco, Ph.D., Caroline Ryschkewitsch, B.S., Eugene O. Major, Ph.D., Joan Ohayon, M.S.N., Matthew K. Schindler, M.D., Ph.D., Erin Beck, M.D., Ph.D., Lauren B. Reoma, M.D., Steve Jacobson, Ph.D., Daniel S. Reich, M.D., Ph.D., and Avindra Nath, M.D.

E Patients Who Did Not Have a Response



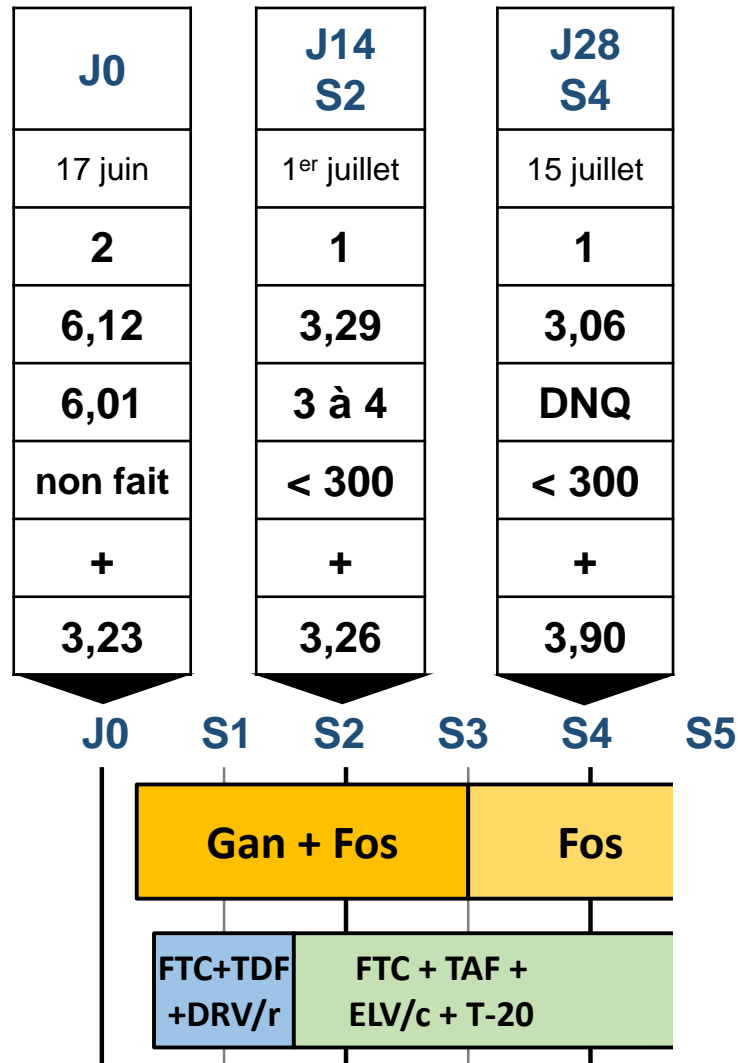
F Patients Who Had a Response



Cortese et al., NEJM April 2019

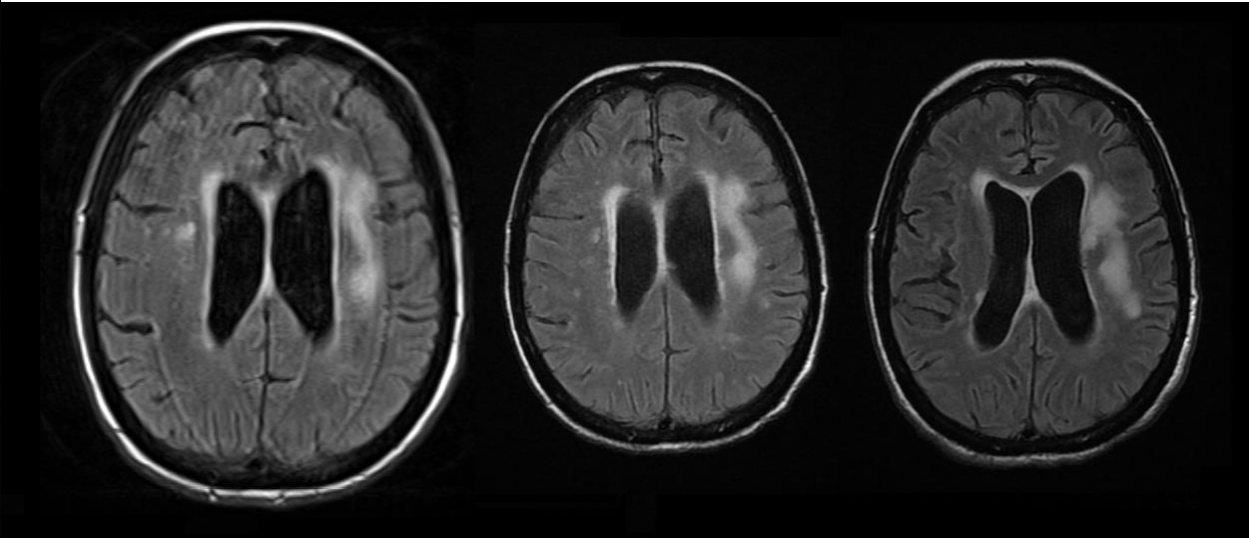
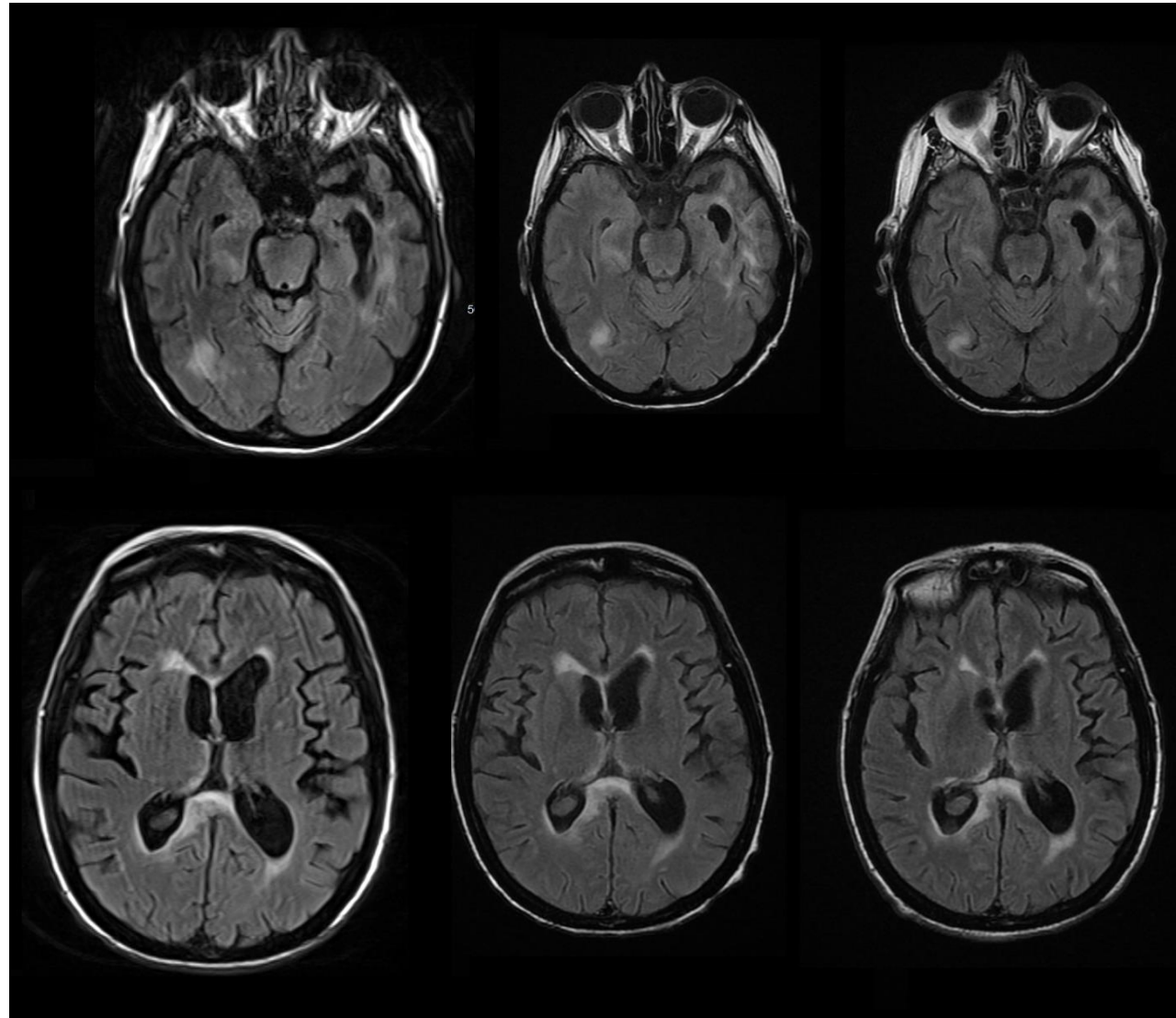
Évolution à S3-S4

CD4/mm³	
ARN VIH (log)	sang
ADN CMV (log)	sang
ARN VIH (cp/ml)	LCR
PCR CMV	LCR
CV JC (log)	LCR



- S3 : pancytopénie
 - Myélogramme : qq images / SAM
 - Arrêt ganciclovir / cotrimoxazole
- S4 : aggravation de la pancytopénie + hypokaliémie sévère
- Aucune amélioration sur le plan neurologique, Glasgow = 7-8

Évolution IRM (séquences FLAIR)



J0

Début anti-CMV

Début ARV

J17

J15

J14

J37

J35

J34

J0

Début anti-CMV

Début ARV

J17

J15

J14

J37

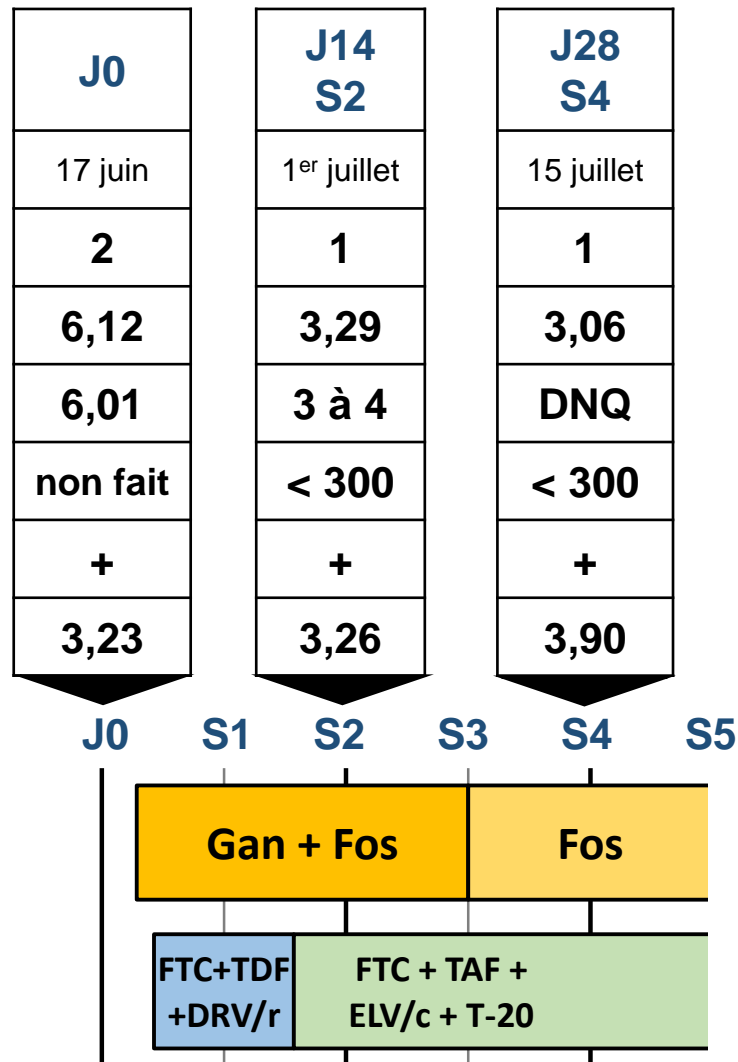
J35

J34

Pas de réhaussement sur les séquences
gado+

Évolution à S5/J37 (J35 début anti-CMV, J34 début ARV)

CD4/mm³	
ARN VIH (log)	sang
ADN CMV (log)	sang
ARN VIH (cp/ml)	LCR
PCR CMV	LCR
CV JC (log)	LCR



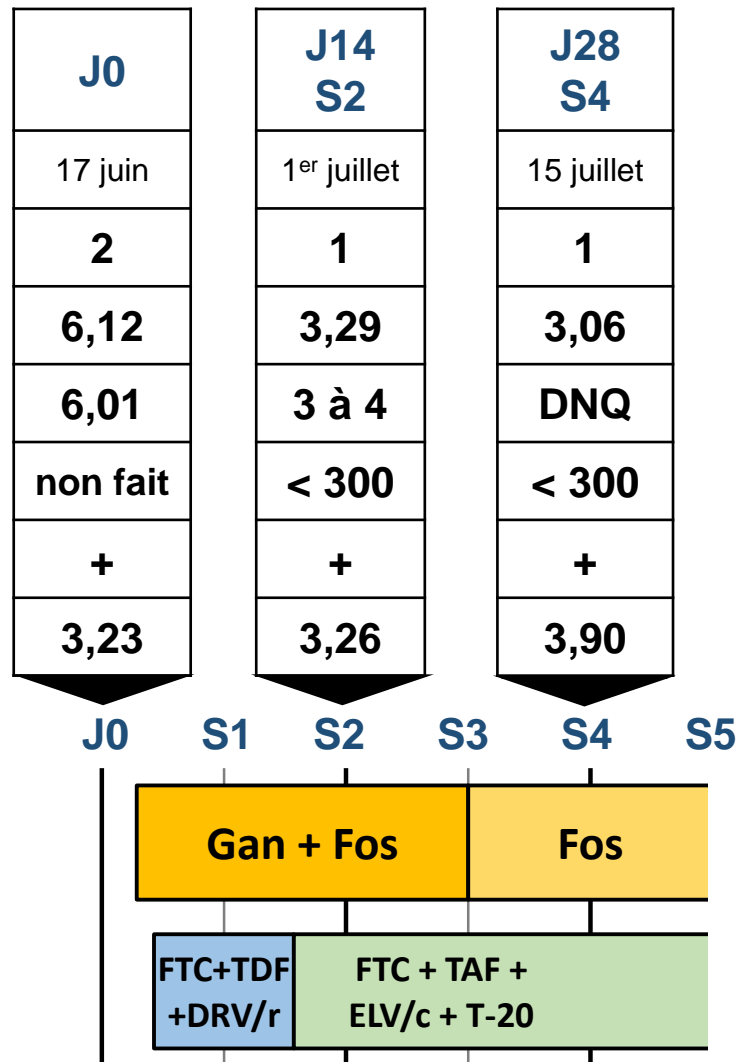
- Aucune amélioration neurologique
- Pancytopénie, troubles ioniques
- IRM : stabilité, pas de prise de gado

Que faites-vous du traitement anti-CMV ?

- Maintien du foscarnet 90 mg/kg/12 h en monothérapie
- Reprise bithérapie foscarnet + ganciclovir 5 mg/kg/j
- Reprise bithérapie foscarnet + ganciclovir 5 mg/kg/12 h
- Début de cidofovir 5 mg/kg/sem

Évolution à S5/J37 (J35 début anti-CMV, J34 début ARV)

CD4/mm ³	
ARN VIH (log)	sang
ADN CMV (log)	sang
ARN VIH (cp/ml)	LCR
PCR CMV	LCR
CV JC (log)	LCR



- Aucune amélioration neurologique
- Pancytopénie, troubles ioniques
- IRM : stabilité, pas de prise de gado

Que faites-vous du traitement anti-CMV ?

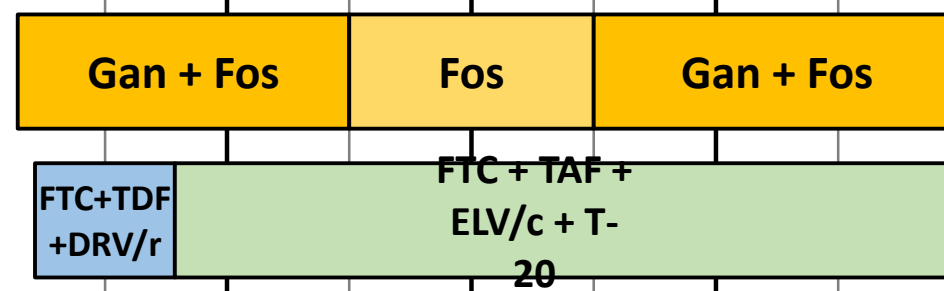
- Maintien du foscarnet 90 mg/kg/12 h en monothérapie
- Reprise bithérapie foscarnet + ganciclovir 5 mg/kg/j
- Reprise bithérapie foscarnet + ganciclovir 5 mg/kg/12 h**
- Début de cidofovir 5 mg/kg/sem

Évolution à S8/J56 (J54 début anti-CMV, J53 début ARV)

CD4/mm³	
ARN VIH (log)	sang
ADN CMV (log)	sang
ARN VIH (cp/ml)	LCR
PCR CMV	LCR
CV JC (log)	LCR

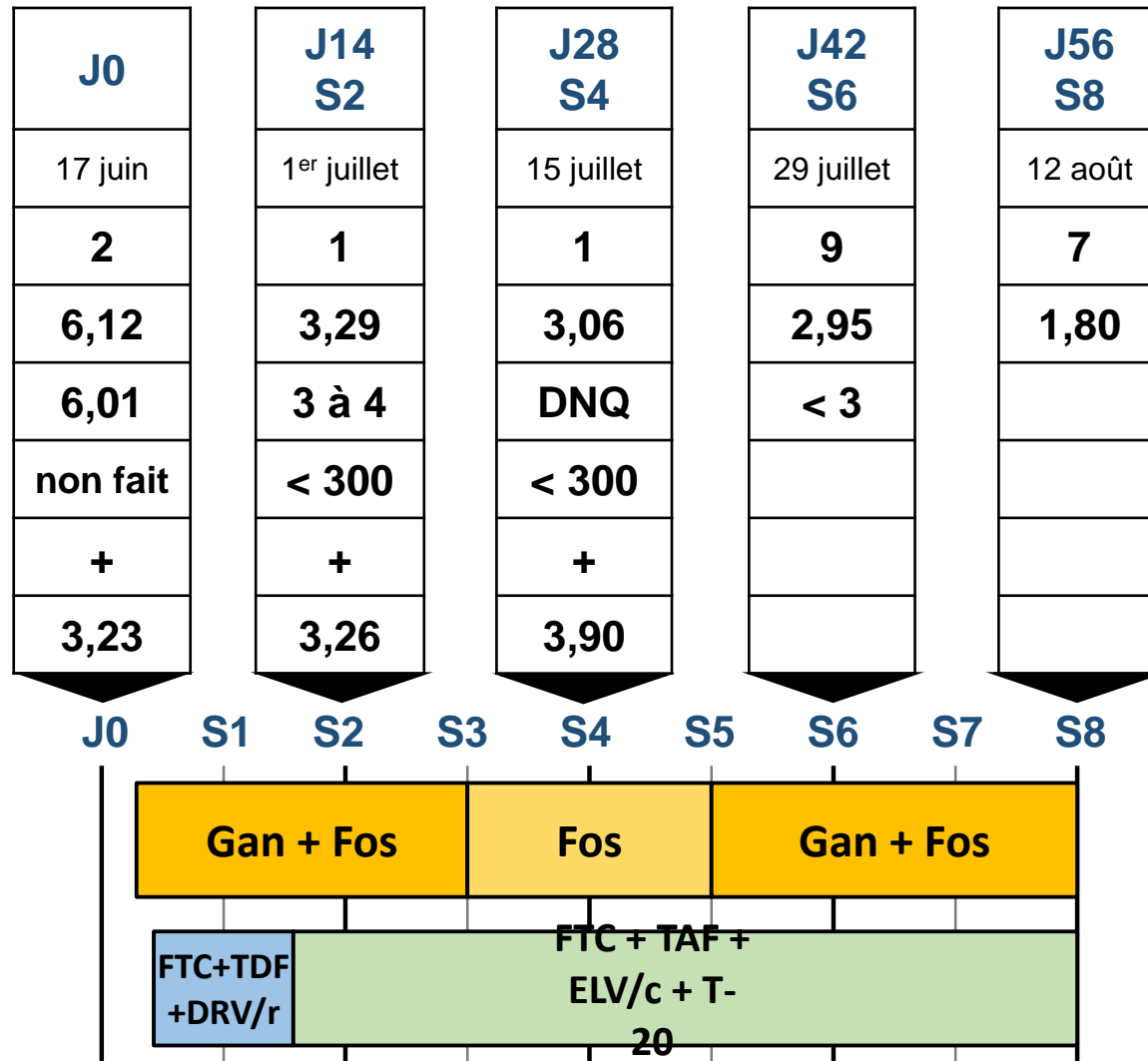
J0	J14 S2	J28 S4	J42 S6	J56 S8
17 juin	1 ^{er} juillet	15 juillet	29 juillet	12 août
2	1	1	9	7
6,12	3,29	3,06	2,95	1,80
6,01	3 à 4	DNQ	< 3	
non fait	< 300	< 300		
+	+	+		
3,23	3,26	3,90		

J0 S1 S2 S3 S4 S5 S6 S7 S8



Évolution à S8/J56 (J54 début anti-CMV, J53 début ARV)

CD4/mm³	
ARN VIH (log)	sang
ADN CMV (log)	sang
ARN VIH (cp/ml)	LCR
PCR CMV	LCR
CV JC (log)	LCR



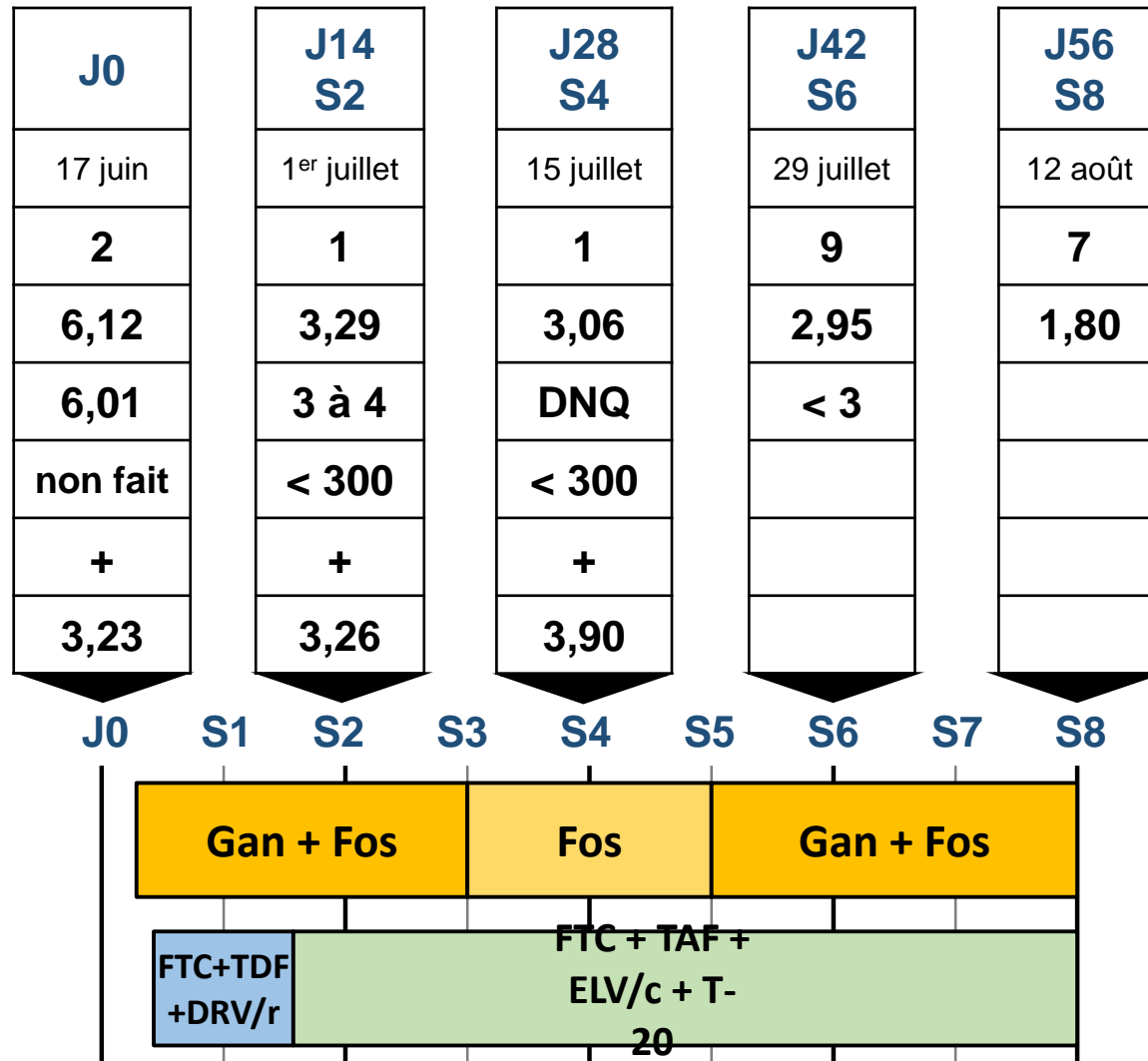
État végétatif,
hypercalcémie majeure
liée au foscarnet.

Que faites-vous ?

- A. Poursuite ganciclovir en monothérapie et réévaluation à S12
- B. Poursuite du traitement jusqu'à réponse immunitaire
- C. Contrôle PL + IRM
- D. Limitation des soins

Évolution à S8/J56 (J54 début anti-CMV, J53 début ARV)

CD4/mm ³	
ARN VIH (log)	sang
ADN CMV (log)	sang
ARN VIH (cp/ml)	LCR
PCR CMV	LCR
CV JC (log)	LCR



État végétatif, hypercalcémie majeure liée au foscarnet.

Que faites-vous ?

- A. Poursuite ganciclovir en monothérapie et réévaluation à S12
- B. Poursuite du traitement jusqu'à réponse immunitaire
- C. Contrôle PL + IRM
- D. Limitation des soins

Décès de la patiente 1 semaine plus tard

Pour conclure : encéphalite à CMV

- Complication rare au cours du SIDA (< 2%), CD4 < 50/mm³
- Incidence ayant diminué depuis l'avènement des HAART
- Syndrome confusionnel, démentiel, signes focaux
- Evolution naturelle fatale avec survie médiane < 3 mois
- Ventriculo-encéphalite : état de stupeur, atteinte des nerfs crâniens
 - Réhaussement péri-ventriculaire à l'IRM
 - Survie médiane 42 jours

Clifford et al., J. Neurovirol 1996
Gallant et al., J Infec Dis 1992
McCutchan et al., Clin Infect Dis 1995
Arribas et al., Ann Intern Med 1996