

# **Syndrome de Reconstitution Immune:** **aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques**

Guillaume Breton  
Service de Médecine Interne  
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

[guillaume.breton@psl.aphp.fr](mailto:guillaume.breton@psl.aphp.fr)

# IRIS: définitions

« Manifestations attribuées à la reconstitution de la réponse immune dirigée contre des antigènes infectieux ou non infectieux après introduction ART » (Shelburne, Medicine 2002)

- « redécouverte » phénomène ancien (lèpre, tuberculose...)
- plusieurs présentations:
  - aggravation paradoxale d'une infection préalablement traitée
  - infection latente démasquée par ART
  - maladies auto-immune ou inflammatoires

# IRIS: critères diagnostiques

(French, AIDS 2004; Shelburne, Medicine 2002 et J Antimicrob Chemother 2006)

## 1. Traitement antirétroviral efficace

- baisse de la charge virale  $> 1$  log
- +/- augmentation des lymphocytes CD4

## 2. Manifestations cliniques inflammatoires ou atypiques

## 3. Manifestations cliniques non expliquées par:

- nouvelle infection
- un effet secondaire des traitements
- résistance, inobservance

Diagnostic difficile, souvent rétrospectif

Nécessité développement tests diagnostiques (immunologique)

# Etiologies des IRIS

	Agent infectieux, non infectieux	Manifestations cliniques
<b>Mycobacterie, Bacterie</b>	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. avium complex</i> <i>M. leprae</i> bartonellose	fièvre, adénopathies fièvre, adénopathies réaction de reversion encephalite
<b>Mycose</b>	<i>C. neoformans</i> P. jirovecii <i>H. capsulatum</i> <i>A. fumigatus</i>	méningite aseptique, fièvre, adénopathies aggravation pulmonaire fièvre, adénopathies pneumopathie nécrosante
<b>Virus</b>	VZV HSV CMV EBV HCV, HBV HHV8 JC virus Parvovirus B19 HPV HIV BK virus	recurrence, lésions extensive recurrence, lésion extensive uvéite, inflammation du vitrée lymphome élévation transaminase Kaposi extensif exacerbation LEMP encephalite condylomes extensifs encéphalite, vascularite cystite hémorragique
<b>Parasite</b>	Leishmaniose	uvéite, lésions cutanées
<b>Maladie auto-immune, inflammatoire</b>	Sarcoïdose, Hashimoto, GB, Lupus, PM, Kawasaki	apparence ou exacerbation

# Incidence IRIS (études rétrospectives)

- **Forme paradoxales**
  - Tuberculose:
    - Europe, USA: 21% (8-45%), n= 648 pts TB (12 études)
    - PVD: 10% (7-13%), n=597 pts TB (4 études)  
mais 32% si ARV précoce et 10% mortalité (Lawn, AIDS 2007)
  - Cryptocoque:
    - 19% (8-31%), n=197 pts (3 études) et 66% mortalité (Lawn, AIDS 2005)
  - CMV:
    - 47% (38-62%), n=112 pts (3 études)
  - JC virus:
    - 19%, n=43 pts (1 étude)
- **Infection latente** (pts asymptomatique débutant ART)
  - Tuberculose: 2%, n=267 pts originaire zone endémie (1 étude)
  - MAC: 3,5%, n=51 pts CD4<100/mm<sup>3</sup> (1 étude)
  - HSV, VZV, VHB: 6-10%, n=331 pts (2 études) (pb définition ?)

# IRIS associé à *M. tuberculosis*

(Breton in Tuberculosis, Zumla and Schaaf, in press)

- Délai : 21 jours après ART (2- 310 j)
- Manifestations cliniques: n=201 patients
  - Adénopathies: 63%
  - Fièvre: 39%
  - Infiltrat pulmonaire, épanchement pleural: 27%
  - Manifestations diverses:
    - ascite, granulomes tube digestif, abcès rate, foie, psoas, spondylodiscite, méningite, tuberculome intra-cranien, vascularite...
  - Manifestations graves: 10%
- microbiologie: parfois BAAR examen direct, culture négative
- Histologie: granulome cellules géantes
- CD4: initial 51/mm<sup>3</sup> (8-220); IRIS 205/mm<sup>3</sup> (5-420)
- ARN-VIH: indétectable ou faible

# IRIS associé à *M. avium complex*

(Lawn, Lancet Infect Dis 2005)

- Délai : 4 semaines après ART(1-52 semaines)
- Manifestations cliniques: 64 patients
  - Adénopathies: 69%
  - Lésions pulmonaires: 19%
  - Manifestations diverses:
    - Abscès os, muscle, foie, rate, uvéite, digestif, cutanée, prostatite, système nerveux central...
- microbiologique: culture biopsie positive, hémoculture négative
- CD4: initial 25/mm<sup>3</sup> (2-91); IRIS 140/mm<sup>3</sup> (12-533)
- ARN-VIH: indétectable ou faible

# IRIS associé à *C. neoformans*

( Breton, J Mycol Med 2005)

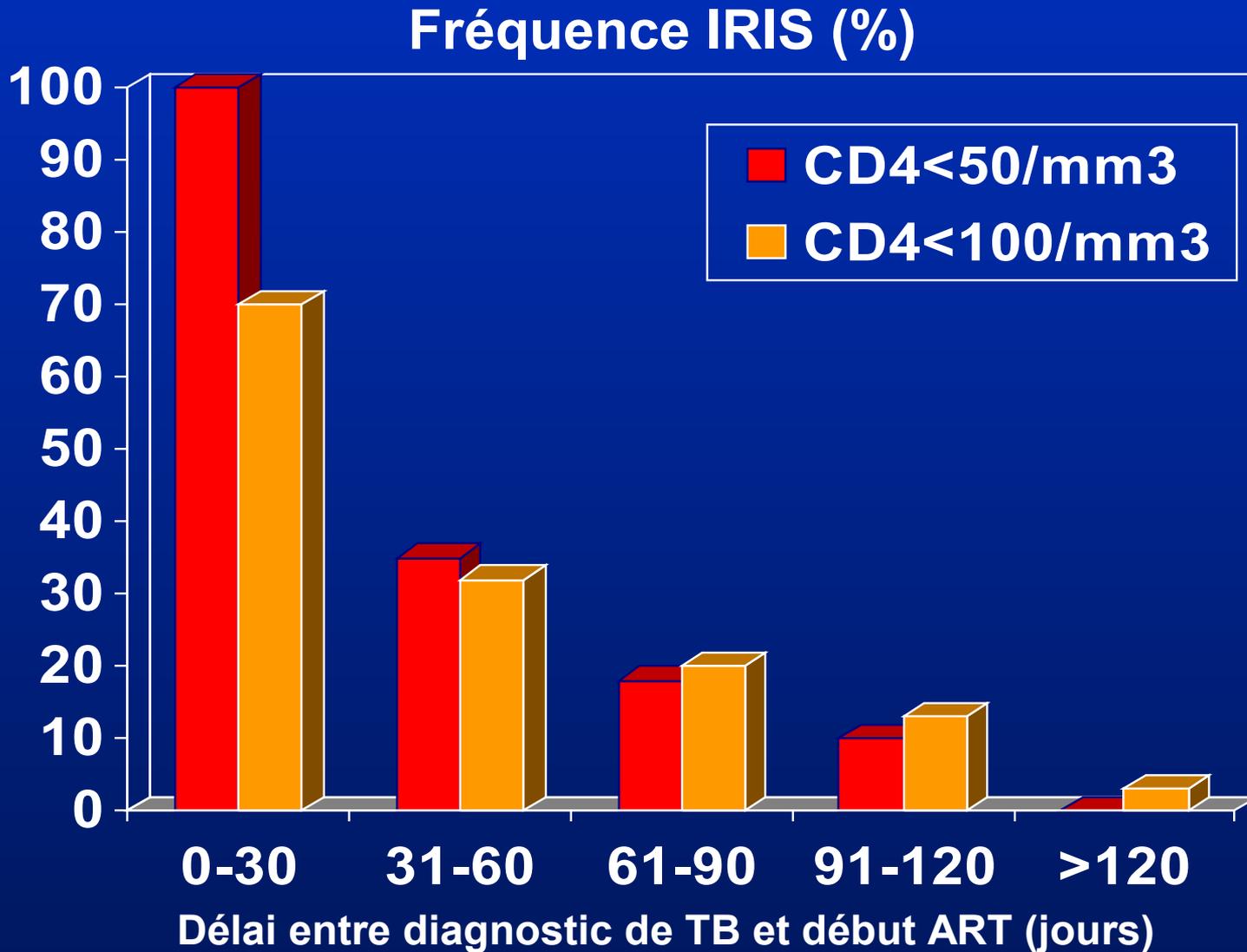
- Délai de survenue après ART: 3 mois (7 jours-3 ans)
- Manifestations cliniques: 44 patients
  - méningite aseptique (n=29)
  - Lymphadénites médiastinales, superficielles (n=15)
  - Fièvre (n=21)
  - Manifestations diverses: Lésion intracérébrale (n=5), intramédullaire (n=2), pneumopathie nécrosante (n=4), abcès sous-cutanée (n=1), rétropharyngé (n=1)
- Données mycologiques: Ag cryptococcique positif, culture négative
- CD4: initial 31/mm<sup>3</sup> (3-120); IRIS 202/mm<sup>3</sup> (38-640)
- ARN-VIH: indétectable ou faible

# Facteurs prédictifs d'IRIS (analyse multivariée)

1. Infection disséminée
2. Début précoce ART
3. CD4 bas

	Paramètre étudié	IRIS+	IRIS -	p
N=132 tous patients French, 2000	<b>CD4</b> <b>ARN VIH</b>	88 5.36	237 4.88	<b>&lt;0.0001</b> <b>0.007</b>
N=180 tuberculose, MAC, cryptocoque Shelburne, 2005	<b>CD4</b> <b>naïfs ART</b> <b>Délai introduction</b> <b>ART</b>	30 93% 27 jours	33 69% 50 jours	0.529 <b>&lt;0.001</b> <b>&lt;0.001</b>
N=122 Cryptocoque Lortholary, 2005	<b>CD4 (/mm<sup>3</sup>)</b> <b>Infection disséminée</b> <b>découverte VIH</b> <b>délai introduction</b> <b>ART</b>	13 92% 67% < 60 jours: 83%	23 55% 25% < 60 jours: 37%	ns <b>0.01</b> <b>0.006</b> <b>0.004</b>
N=160 tuberculose, Lawn, 2007	<b>CD4 (/mm<sup>3</sup>)</b> <b>Délai introduction</b> <b>ART</b>	31 40 jours	74 117 jours	<b>0.003</b> <b>&lt;0.001</b>

# Facteurs prédictifs d'IRIS au cours tuberculose (Lawn, AIDS 2007)



# Facteurs associés à l'IRIS: diagnostic ?

- Conversion IDR tuberculine: 6/8 pts (Narita 1998)
- Réponse immuno-virologique

	délai	IRIS +	IRIS -	p
N=37 tuberculose Breton,2004	Lors IRIS	CD4 +99 <b>CD4% +11</b> <b>CD4/8 +0.19</b> VL -2.97	CD4 +35 <b>CD4% +2</b> <b>CD4/8 +0.02</b> VL -2.63	0.07 <b>&lt;0.001</b> <b>&lt;0.001</b> 0.07
N=55 tuberculose Michalidis,2005	3 mois	<b>CD4 x1.5</b>	<b>CD4 x0.7</b>	<b>0.046</b>
N=167 tuberculose Manosuthi, 2005	3 mois	CD4 +72 VL -3.9	CD4 +83 VL -3.8	0.979 0.449
N=160 tuberculose Lawn, 2007	4 mois	CD4 +83 VL -3.9	CD4 +88 VL -3.8	0.97 0.47
N=180 TB,MAC,Cn Shelburne, 2005	3 mois	CD4 +43 <b>VL -2.11</b>	CD4 +14 <b>VL -1.37</b>	0.102 <b>&lt;0.001</b>

- Reconstitution immunité spécifique TB (Bourgarit, AIDS 2006)  
MAC (Foundraine, AIDS 1999), Cryptocoque (Tan ,non publié)

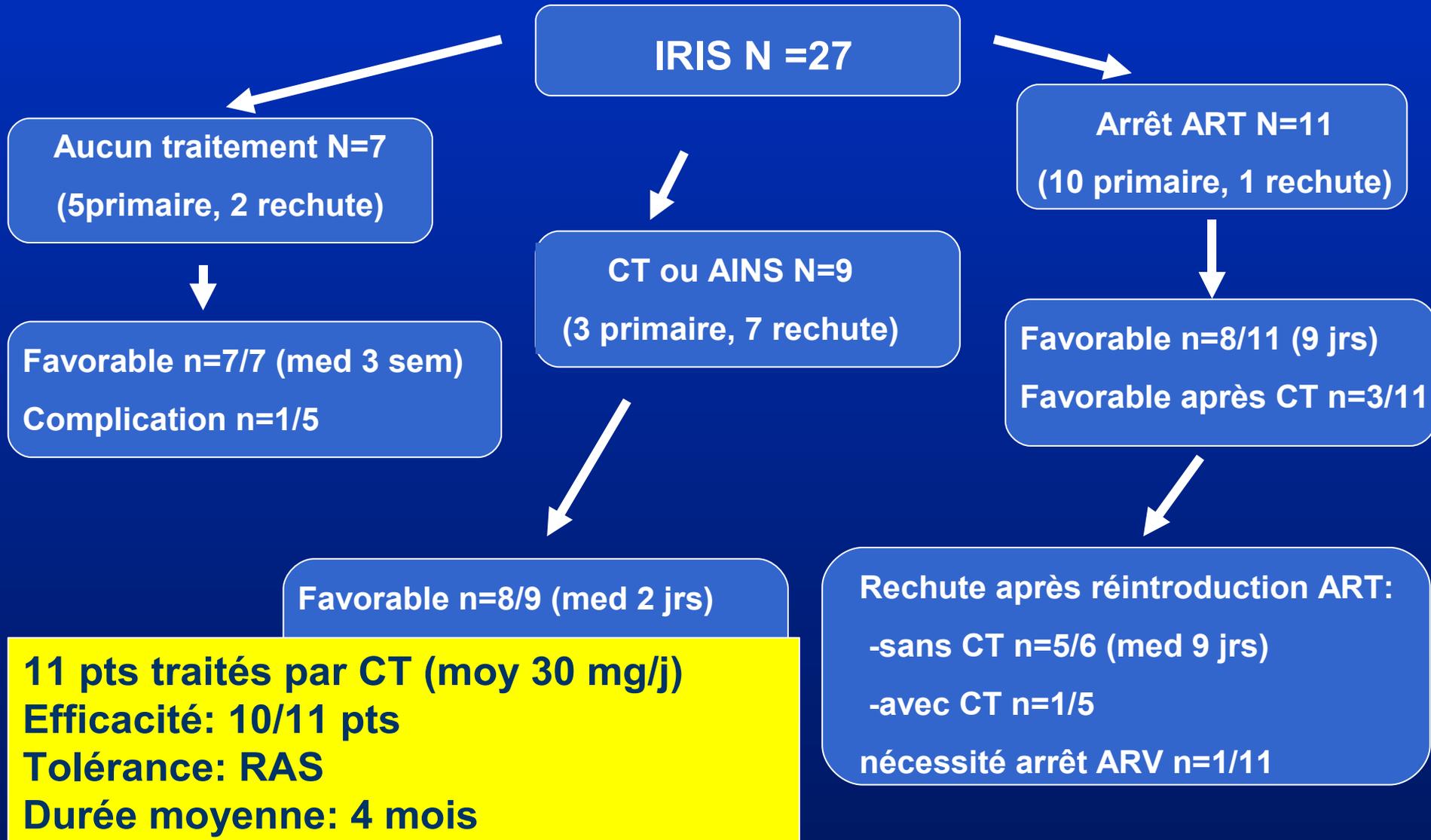
# Traitement IRIS: recommandations

- **Recommandations thérapeutiques** (MMWR, 2003; Lawn Lancet Inf Dis 2005; Lesho Expert Rev Anti Infect Ther 2006)
  - Ne pas arrêter ART
  - Poursuite (ou initiation) traitements anti-infectieux
  - Selon la gravité des symptômes
    - surveillance
    - AINS
    - Corticothérapie courte:  
(prednisone 0.5-2 mg/kg/j 2 semaines)

# Traitement IRIS en pratique

- **IRIS-TB: 116 patients évaluable** (Olalla, 2002; Breen, 2002, Breton, 2004, Kumarasamy, 2004, Michailidis 2005, Lawn, 2005; Lawn 2007)
  - Évolution spontanément favorable: 33%
  - Interruption ART : 12%
  - Corticothérapie: 45%
  - Traitement non stéroïdien (AINS, thalidomide, montulekast): 8%
  - Chirurgie: 2%
- **IRIS-cryptococque: 22 patients évaluable** (Breton, 2005)
  - évolution spontanément favorable: 45%
  - Anti-inflammatoire: 23%
    - Corticothérapie (n=4), AINS (n=1)
  - Ponction lombaires évacuatrice (n=2): 10%
  - Chirurgie: 22%

# Étude rétrospective Hôpital Bichat 1996-2005, 27 IRIS-TB (primaire ou rechute), 5 formes graves:



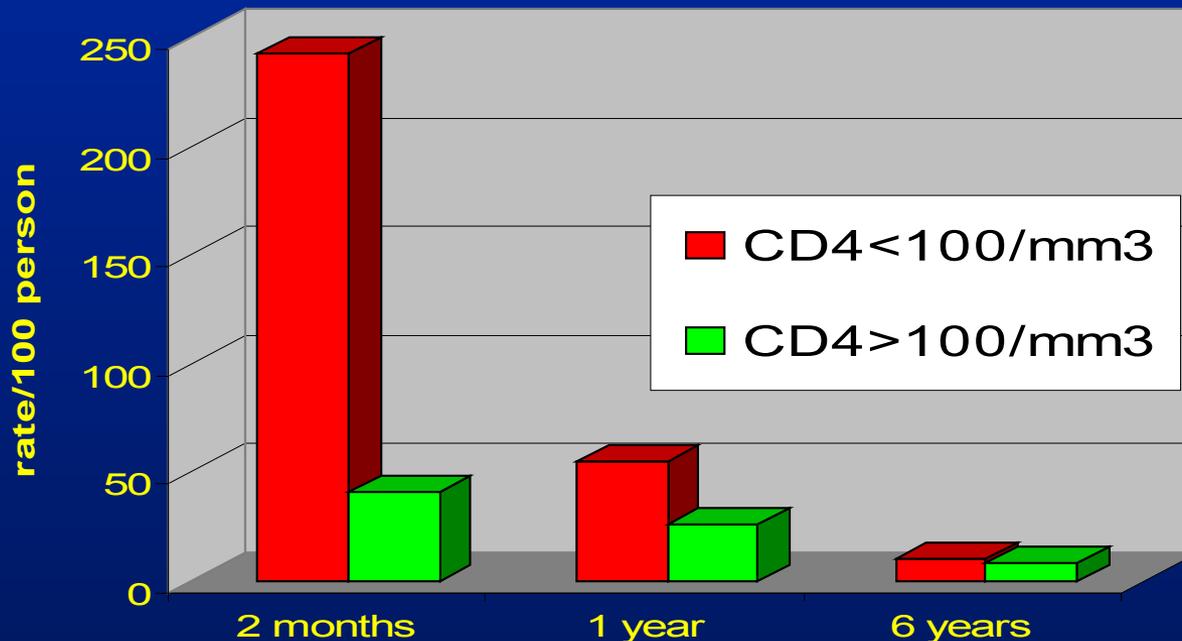
# Traitement IRIS-TB en pratique

- Efficacité corticoïdes: indiscutable et rapide, rare échec mais dose utilisée faible
  - étude prospective randomisée contre placebo en cours en Afrique du Sud
  - montelukast ? (Hardwick, Sex Transm Infect 2006)
- Surveillance et abstention thérapeutique:
  - durée prolongée des symptômes (pb compréhension et observance) et complications possibles
- Arrêts traitement:
  - Intérêt formes graves ?
  - Traduisent (dans expérience Bichat):
    - difficultés diagnostiques:
      - 100% arrêt CTX et/ou anti-tuberculeux
    - réticences utilisation CT chez pts très immunodéprimés:
      - médiane CD4 patients avec arrêt ART: 34/mm<sup>3</sup>
      - médiane CD4 patients sans arrêt ART: 142/mm<sup>3</sup>
  - Efficacité lente / CT
  - Rechutes quasi constantes à la ré-introduction ART en l'absence CT

# Traitement préventif IRIS: retarder ART ?

- 2 études prospectives Cambodge et Afrique du Sud
- Rapport bénéfice risque ?

Evénements SIDA et décès en fonction nombre CD4 chez 96 patients infectés par VIH et TB (Dheda, JID 2004):



# Mortalité dans programme mise sous ART en Afrique du Sud (n= 888 pts) (Lawn, CROI 2007)

73 pts traités tuberculose : 18 décès

- 14 (71%) décès en attente de ART, délai médian 25 jours (12-37)

- 4 (29%) décès sous ART: 2 IO, 2 IRIS non dg

(pas de différence CD4, ARN-VIH, TB disséminée, stade OMS)

Absence de Tuberculose	1,00	
Tuberculose traitée	1,44 (0,79-2,64)	p=0,231
Tuberculose en cours de traitement	1,57 (0,81-3,05)	p=0,179
Stade OMS 1-3	1,00	
Stade OMS 4	<b>2,76 (1,66-4,59)</b>	<b>p&lt;0,001</b>
CD4 (/mm3) > 150	1,00	
100-149	0,96 (0,31-2,95)	p=0,95
50-99	2,18 (0,88-5,42)	p=0,092
< 50	<b>3,37 (1,44-7,89)</b>	<b>p=0,005</b>

Analyse multivariée ajustée sur age, sexe, ARN-VIH

# Propositions prévention IRIS:

- Traitement plus précoce du VIH !
- Dépistage et traitement IO pauci-symptomatique
- Proposition d'initiation ART, ex tuberculose:
  - $CD4 < 100/mm^3$  et/ou OMS stade 4
    - début ART dès que possible (2-4 semaines ?)
  - $100 < CD4 < 200/mm^3$ 
    - attendre 2 mois
  - $200 < CD4 < 350/mm^3$ 
    - attendre jusqu'à la fin traitement antituberculeux ou plus

# IRIS Conclusions

- Fréquent: 20% si IO révélatrice VIH
  - Pathologie émergente dans les régions de hautes endémie VIH et tuberculose, cryptocoque
  - co-facteur mortalité précoce cohortes ART pays ressources limités ? (lancet, 2006)
- Présentation clinique polymorphe
- Diagnostic difficile
- Rarement grave, mais prise en charge toujours complexe
- Corticothérapie efficace...et délétère si erreur diagnostique



Nécessité amélioration du diagnostic



Attention surestimation des risques liés à l'IRIS conduisant à:

- retard ART dont le bénéfice/mortalité est clair si  $CD4 < 100/mm^3$
- corticothérapie.... pas toujours nécessaire