

# Cas clinique

## Cas clinique N° 2

Maelle (adaptée d'une histoire vraie)

Mercredi 1 février 2017 journée DESC thématique 17

**Dr Alain Makinson**

**Service des Maladies infectieuses et tropicales (Pr Jacques Reynes),  
CHRU Montpellier**

**Unité de recherche UMI233/INSERM U1175, IRD**

# Histoire de la maladie (1)

- **Maelle, une jeune femme de 26 ans originaire du Congo, en France depuis 3 ans, est hospitalisée dans le département des maladies infectieuses pour une fièvre, une asthénie, et des troubles du comportement subaigus**

# Histoire de la maladie (2)

## Épisode fébrile

- Évoluant depuis environ deux semaines
- Toux grasse
- Perte de poids, asthénie, anorexie
- Ne répondant pas à la prednisolone 40 mg/jr et à la prise de cefpodoxime prescrits par son médecin traitant

## Agitation psychomotrice

- Depuis 48-72 heures avant son hospitalisation
- Insomnie sans fatigue
- Logorrhée sans délire
- Pas de désorientation temporo-spatiale, ni d'hallucination
- Quelques troubles du comportement

## Examen clinique

- Fièvre à 39° C
- Pas de signes de focalisation neurologique, ni de syndrome méningé
- Auscultation cardio-pulmonaire normale, pas d'adénopathies significatives
- Absence d'hépatosplénomégalie
- Absence de candidose orale

# Vous réalisez le bilan étiologique suivant

## Bilan en « urgence »

- Sérologie VIH positive (X2) (Western blot complet)
- Hb 7,8 g/dl, plaquettes à 345 000/mm<sup>3</sup>, GB à 1900/mm<sup>3</sup>, dont 900 PNN/mm<sup>3</sup>
- Bilan rénal normal (DFG à 90 ml/min/m<sup>2</sup>), bilan hépatique normal
- CRP à 17,6 mg/l

## Bilan « VIH »

- Phénotypage lymphocytaire TCD4 à 3/mm<sup>3</sup>
- Charge virale VIH-1 (sous-type D) : 1 900 000 copies/mL
- Ag cryptocoque négatif, sérologie toxoplasmose positive (IgG), sérologie CMV positive (IgG), sérologie et PCR leishmaniose négative

## IRM cérébrale et ponction lombaire

- Hypersignaux flairs et T2 sous-corticaux, fronto-parétiens, temporaux, bilatéraux et asymétriques, sans rehaussement
- PL : glycorachie, proteinorachie normale, Ag cryptocoque négatif, pas de cellules, lactates normal
- PL : PCR CMV, VZV, EBV, HSV, JC et toxoplasmose négatives. Charge virale VIH à 7000 copies/ml

## Q1. Parmi les affirmations suivantes, la(es)quelle(s) vous semble(nt) exacte(s)

1. L'encéphalite VIH est le diagnostic vraisemblable, et explique l'ensemble du tableau
2. L'encéphalite à JC virus (LEMP) est le diagnostic vraisemblable, malgré la négativité de la PCR JC dans le LCR
3. Il faut poursuivre le bilan étiologique, car l'encéphalite diagnostiquée n'explique pas la fièvre
4. Dans le cas de Maelle, malgré la fièvre, il est urgent de débiter immédiatement le traitement antirétroviral
5. La fièvre peut-être expliquée par la réplication virale VIH hors traitement antirétroviral

## Q1. Parmi les affirmations suivantes, la(es)quelle(s) vous semble(nt) exacte(s)

1. L'encéphalite VIH est le diagnostic vraisemblable, et explique l'ensemble du tableau
2. L'encéphalite à JC virus (LEMP) est le diagnostic vraisemblable, malgré la négativité de la PCR JC dans le LCR
3. Il faut poursuivre le bilan étiologique, car l'encéphalite diagnostiquée n'explique pas la fièvre ✓
4. Dans le cas de Maelle, malgré la fièvre, il est urgent de débiter sans tarder le traitement antirétroviral
5. La fièvre peut-être expliquée par la réplication virale VIH hors traitement antirétroviral

## Q2. Quel(s) bilan(s) supplémentaire(s) en rapport avec sa fièvre et son infection par le VIH demandez-vous ?

1. Génotypage viral (protéase, intégrase, transcriptase inverse)
2. HLA-B5701
3. TDM thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste
4. Fond d'œil et PCR CMV sanguine
5. La recherche d'hémocultures spécifiques pour mycobactéries

## Q2. Quel(s) bilan(s) supplémentaire(s) en rapport avec sa fièvre et son infection par le VIH demandez-vous ?

1. Génotypage viral (protéase, intégrase, transcriptase inverse) ✓
2. HLA-B5701 ✓
3. TDM thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste ✓
4. Fond d'œil et PCR CMV sanguine ✓
5. La recherche d'hémocultures spécifiques pour mycobactéries ✓



Le scanner thoraco-abdomino-pelvien objective de multiples adénomégalies rétropéritonéales et mésentériques, de 2-2,5 cm de diamètre, et une hépato-splénomégalie modérée. Vous décidez d'une ponction ganglionnaire sous scanner ainsi qu'un myélogramme et une ponction biopsie osseuse (anémie et neutropénie). Ces examens objectivent la présence d'un granulome épithéloïde et géantocellulaire, sans nécrose caséuse avec coloration de Ziehl négative

### Q3. Parmi les affirmations suivantes, la(es)quelle(s) vous semble(nt) exacte(s)?

1. Le diagnostic vraisemblable est une angiomatose bacillaire disséminée, en raison de la présence de granulome sans nécrose
2. Il s'agit possiblement d'une tuberculose disséminée, car l'absence de nécrose caséuse est possible chez les sujets très immunodéprimés
3. Il s'agit possiblement d'une mycobactérie atypique, fréquente à ce niveau d'immunodépression et compatible avec ce tableau
4. Ce tableau et l'examen histologique sont compatibles avec la présence d'une leishmaniose viscérale
5. Ce tableau et l'examen histologique sont compatibles avec un lymphome malin non Hodgkinien

### Q3. Parmi les affirmations suivantes, la(es)quelle(s) vous semble(nt) exacte(s)?

1. Le diagnostic le plus probable est une angiomatose bacillaire disséminée, en raison de la présence de granulome sans nécrose
2. Il s'agit possiblement d'une tuberculose disséminée, car l'absence de nécrose caséuse est fréquente chez les sujets très immunodéprimé ✓
3. Il s'agit possiblement d'une mycobactérie atypique, fréquente à ce niveau d'immunodépression et compatible avec ce tableau ✓
4. Ce tableau et l'examen histologique sont compatibles avec la présence d'une leishmaniose viscérale
5. Ce tableau et l'examen histologique sont compatibles avec un lymphome malin non Hodgkinien

**Q4. Quel(s) traitement(s) curatif(s) instaurez-vous pour l'(les) infection(s) opportuniste(s) vraisemblable(s), traitement antirétroviral exclus (question ouverte)?**

# Quel(s) traitement(s) curatif(s) instaurez-vous pour l'(les) infection(s) opportuniste(s) vraisemblable(s), traitement antirétroviral exclus (question ouverte)?

- Traitement d'une tuberculose disséminée
  - rifampicine (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, ou antiintégrase)
  - ou rifabutine (150 mg 3/semaine si utilisation d'une IP/r),
  - + isoniazide, pyrazinamide et ethambutol pendant 2 mois,
  - Suivi d'une bithérapie par rifampicine ou rifabutine (150 mg 3/semaine si utilisation d'une IP/r) + isoniazide pendant 4 mois
- Traitement probabiliste d'une mycobactérie atypique, et tout particulièrement du groupe mycobacterium avium complex
  - Ajout de la clarithromycine (1 g/j), maintien de l'ethambutol 12 mois
  - La rifabutine n'est plus indispensable pour les MAC (évitait l'apparition de MAC résistant avant l'ère des combinaisons antirétrovirales)
- Association d'une vitaminothérapie prophylactique des neuropathies périphériques par vitamine B6

Q5. Quelle combinaison antirétrovirale choisiriez-vous en 2017 (question ouverte) ?

## Q5. Quelle combinaison antirétrovirale choisiriez-vous en 2017 (question ouverte) ?

- Avec un backbone de TDF/FTC ou 3TC
- Discussion du troisième agent :
  - **Inhibiteurs d'intégrase (RAL, DTG)**
    - Avantages : absence de métabolisme via CYP450; absence de toxicité, puissance
    - Désavantages : peu d'études (phase II ANRS Reflate TB) (1) ; 2 prises par jour pour raltegravir; double dose pour DTG avec rifampicine (volontaires sains) (2), effets neuropsychologiques du DTG/RAL décrits
  - **Inhibiteur de protéase (DRV/r)**
    - Avantages : charge virale haute et intérêt lors d'une immunodépression avancée, « pardonance » et barrière génétique haute
    - Désavantages : interactions médicamenteuses, troubles digestifs
  - **INNTI : pas de place ici en 2017 contrairement aux recommandations de l'OMS**

## Q6. Concernant l'instauration du traitement antirétroviral chez Maelle, quelle est (sont) l' (les) affirmation(s) exacte(s)?

1. Le traitement antirétroviral doit être instauré dès réalisation des prélèvements étiologiques, sans attendre l'instauration d'un traitement antimycobactérie
2. Il vaut mieux attendre un délai de 2 à 4 semaines avant l'instauration du traitement antirétroviral, en raison du risque d'IRIS grave à mycobactérie
3. Il vaut mieux attendre un délai de 3 mois avant l'instauration du traitement antirétroviral, en raison du risque d'IRIS grave à mycobactérie
4. L'instauration du traitement antirétroviral doit être fait dans les 15 jours du traitement de l'IO, en l'absence d'atteinte neuroméningée à mycobactérie
5. Le risque d'IRIS se réduit avec la durée de traitement antimycobactérie préalable



## Q6. Concernant l'instauration du traitement antirétroviral chez Maelle, quelle est (sont) l' (les) affirmation(s) exacte(s)?

1. Le traitement antirétroviral doit être instauré dès réalisation des prélèvements étiologiques, sans attendre l'instauration d'un traitement antimycobactérie
2. Il vaut mieux attendre un délai de 2 à 4 semaines avant l'instauration du traitement antirétroviral, en raison du risque d'IRIS grave à mycobactérie
3. Il vaut mieux attendre un délai de 3 mois avant l'instauration du traitement antirétroviral, en raison du risque d'IRIS grave à mycobactérie
4. L'instauration du traitement antirétroviral doit être fait dans les 15 jours du traitement de l'IO, en l'absence d'atteinte neuroméningée à mycobactérie ✓
5. Le risque d'IRIS se réduit avec la durée de traitement antimycobactérie préalable ✓

Maelle semble relativement observante de son traitement antirétroviral par TDF/FTC/DRV/r et de son traitement antimycobactérie (rifabutine/clarithromycine/isoniazide/ethambutol/pyrazinamide). A S4, la charge virale a baissé de 2,2 log copies/mL, et le taux de lymphocytes TCD4 est en augmentation à 80 cellules/mm<sup>3</sup>.

Cependant, deux mois plus tard, Maelle est hospitalisée dans le service pour apparition d'une fièvre à 38° C depuis 10 jours, associée à une asthénie et des douleurs abdominales. L'examen clinique révèle une sensibilité périgastrique, sans défense, ainsi que la présence d'adénopathies sus-claviculaires de 2 cm de diamètre, légèrement douloureuses à la palpation.

L'Hb est à 10 g/dl, plaquettes et Gb sont normaux. La charge virale est à 320 copies/ml, et les lymphocytes TCD4 à 102/mm<sup>3</sup>. La CRP est à 20 mg/L, il existe une cytolysse à 1,5 la normale, et une insuffisance rénale (créatinine à 192µmol/l, DFG à 34 ml/min/m<sup>2</sup>). L'Ag cryptocoque et la PCR CMV sont négatifs. Protéinurie modérée à 1g/24 heures, avec un rapport albuminurie/protéinurie < 0,5.

Vous décidez de réaliser une TDM thoracique, abdominale et pelvienne (sans injection) : il existe une discrète infiltration médiastinale antérieure et rénale bilatérale, et des adénomégalies rétropéritonéales coelio-mésentériques, nécrotiques, de 2 à 3 cm de diamètre. Il n'y a pas d'obstacle des voies urinaires. L'insuffisance rénale persiste malgré une réhydratation par voie intraveineuse suffisante de 72 heures.

## Q7. Parmi les propositions suivantes, la(es)quelle(s) vous semble(nt) juste(s) ?

1. Le tableau clinique est compatible avec un IRIS sur mycobactérie
2. On ne réalisera une biopsie ganglionnaire ou rénale qu'en cas d'échec d'une corticothérapie bien conduite
3. Il est nécessaire avant d'affirmer un diagnostic d'IRIS d'éliminer une infection opportuniste évolutive ou d'autres pathologies classant ou non SIDA
4. Une biopsie rénale pourrait se justifier avant toute corticothérapie
5. Une biopsie ganglionnaire pourrait se justifier avant toute corticothérapie

Q7. Parmi les propositions suivantes, la(es)quelle(s) vous semble(nt) juste(s) ?

1. Le tableau clinique est compatible avec un IRIS sur mycobactérie ✓
2. On ne réalisera une biopsie ganglionnaire ou rénale qu'en cas d'échec d'une corticothérapie bien conduite
3. Il est nécessaire avant d'affirmer un diagnostic d'IRIS d'éliminer une infection opportuniste évolutive ou d'autres pathologies classant ou non SIDA ✓
4. Une biopsie rénale pourrait se justifier avant toute corticothérapie ✓
5. Une biopsie ganglionnaire pourrait se justifier avant toute corticothérapie ✓

L'indication d'une biopsie rénale et d'une biopsie ganglionnaire est retenue.

- Biopsie rénale : au niveau tubulaire et de l'interstitium, présence d'un infiltrat histiocytaire xanthogranulomateux, avec histiocytes de taille variable, constituant des granulomes, avec présence de rares cellules géantes multinuclées. Pas de foyer de nécrose, et colorations Ziehl sont négatives.

- Biopsie ganglionnaire : tissu fibro-inflammatoire avec histiocytose résorptive sans réaction inflammatoire spécifique ni infiltrat cellulaire atypique

## Q8. Quel est votre diagnostic ?

## Q8. Quel est votre diagnostic ?

- Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) à *mycobactérie tuberculosis* (tuberculose disséminée) ou sur mycobactérie atypique (mycobactérie avium complex probable)



## Q9. Parmi les proposition suivantes concernant l'IRIS-BK, la(es)quelle(s) vous semble(nt) juste(s)

1. L'IRIS est une complication généralement bénigne ne nécessitant le plus souvent qu'une prise en charge symptomatique
2. Seule les formes d'IRIS graves nécessitent l'introduction d'une corticothérapie
3. Le pronostic en cas d'IRIS dans les tuberculoses neuroméningées est meilleur que les autres formes d'IRIS
4. En cas de taux de CD4 bas (< 50 cellules/mL), l'introduction d'une corticothérapie prophylactique d'IRIS est justifiée
5. Il existe de rares formes d'IRIS à mycobactérie cortico-dépendant ou réfractaire

## Q9. Parmi les proposition suivantes concernant l'IRIS-BK, la(es)quelle(s) vous semble(nt) juste(s)

1. L'IRIS est une complication généralement bénigne ne nécessitant le plus souvent qu'une prise en charge symptomatique ✓
2. Seule les formes d'IRIS graves nécessitent l'introduction d'une corticothérapie ✓
3. Le pronostic en cas d'IRIS dans les tuberculoses neuroméningées est meilleur que les autres formes d'IRIS
4. En cas de taux de CD4 bas (< 50 cellules/mL), l'introduction d'une corticothérapie prophylactique d'IRIS est justifiée
5. Il existe de rares formes d'IRIS à mycobactérie cortico-dépendant ou réfractaire ✓

Malgré 3 tentatives de sevrage progressif de sa cortisone, la symptomatologie de douleurs digestives récidive systématiquement entre 20 et 30 mg/jr de prednisolone. Maelle présente un syndrome de Cushing, et a pris 8 kg. Vous décidez d'introduire le thalidomide à la dose de 100 mg/jr. Ce traitement a permis un sevrage complet sur 1 mois de la corticothérapie.

**Back up slides**

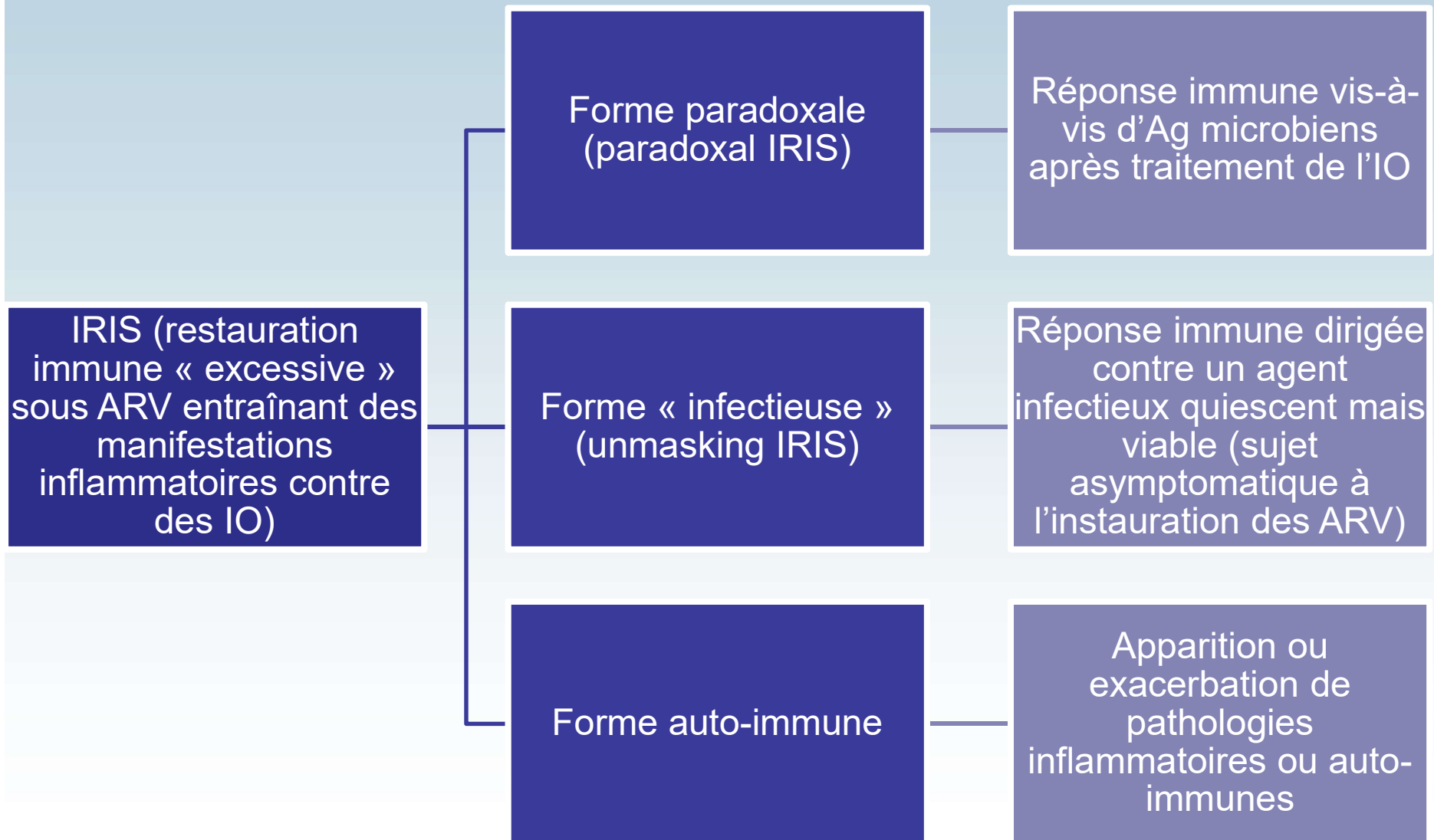
# Délai d'introduction des ARV et traitements d'infections opportunistes

Infection Opportuniste	Délai d'introduction des ARV par rapport à l'initiation du traitement de l'IO
Tuberculose (sauf méningite) CD4 < 50/mm <sup>3</sup> CD4 > 50/mm <sup>3</sup>	< 2 semaines 2 à 4 semaines
Méningite tuberculeuse	Amélioration clinique et biologique de la méningite; ≥ 4 semaines
Cryptococcose neuroméningée Traitement comprenant de l'amphotéricine B Traitement sans amphotéricine B	≥ 4 semaines Fin du traitement d'attaque
Autres Infections Opportunistes	≤ 2 semaines

**Pour la tuberculose, plusieurs études randomisées :**

**Havlr et al. ACTGA5221 nejm 2011; Blanc et al. CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) nejm 2011; Abdool Karim et al. SAPRIT nejm 2010; Abdool Karim et al. Nejm 2011; groupe d'expert 2013**

# Syndrome de restauration immunitaire : physiopathologie



# Définition internationale d'IRIS au cours de la tuberculose (réaction paradoxale)

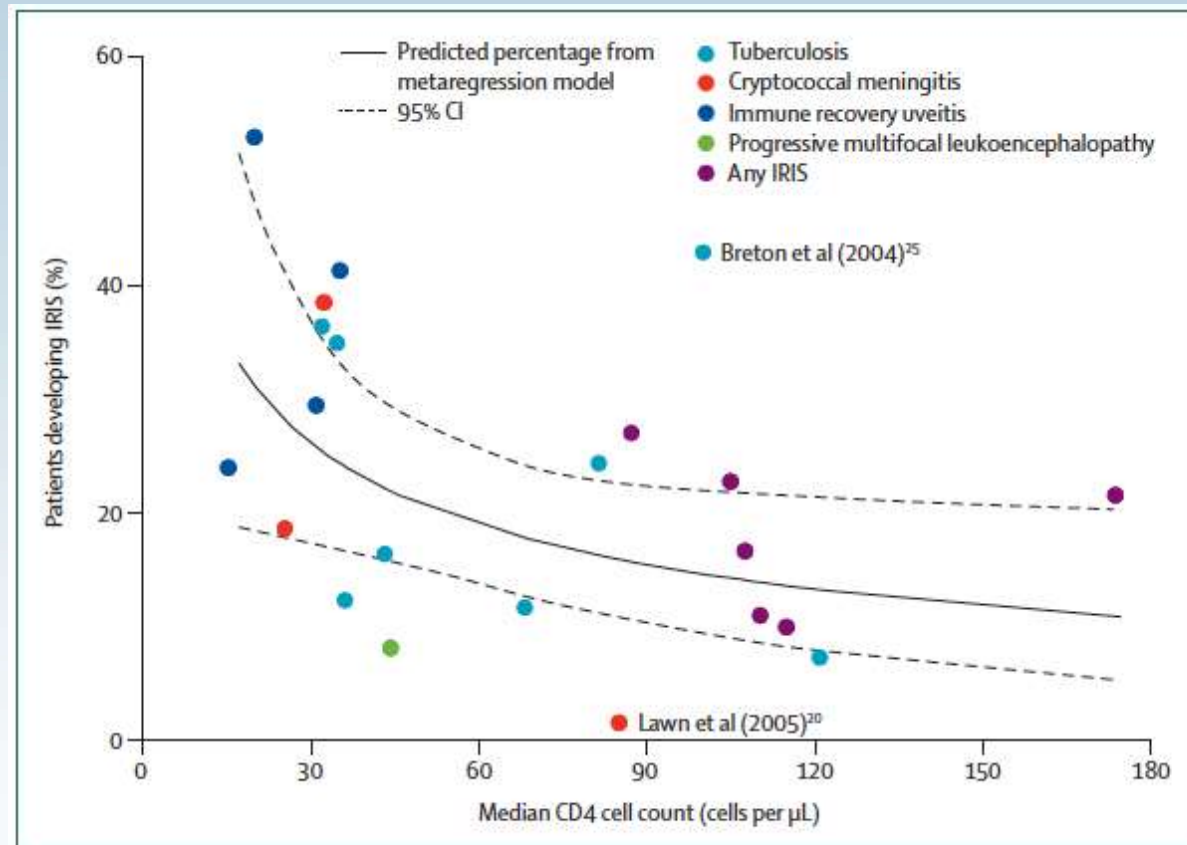
- Dg de tuberculose et réponse initiale au traitement antituberculeux
- Critères cliniques (manifestations nouvelles ou s'aggravant dans les 3 mois suivant l'initiation du traitement antirétroviral) : au moins 1 critère majeur ou 2 critères mineurs
  - Critères majeurs :
    - Atteinte tissulaire focalisée (adénopathie, arthrite)
    - Signes radiologiques évocateurs de tuberculose,
    - Atteinte du SNC (méningite, tuberculome, déficit focal)
    - Épanchement d'une séreuse
  - Critères mineurs : apparition ou aggravation
    - Signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes),
    - Signes respiratoires (toux, dyspnée, stridor),
    - Douleurs abdominales avec ascite, adénopathies abdominales, hépatosplénomégalies.
- Exclusion des explications alternatives si possible :
  - Échec du traitement antituberculeux (résistance), mauvaise observance, autres IO ou cancers, toxicité médicamenteuse
- IRIS confirmé si évolution favorable sans changement de traitement antituberculeux ou antirétroviral

# Fréquence des IRIS selon les infections opportunistes

Fréquence d'IRIS	Agents infectieux	Méta-analyse 13103 patients
Fréquent	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	16,7%
	<i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC)	35% (données d'autres études)
	Cryptocoque neoformans	19,5%
	cytomégalovirus	37,7%
Peu fréquent	Pneumocystis jirovecii	
	JC virus	16,7%
	VZV	12,2%
	Kaposi	6,4%
Rare	Papilloma virus	Cas cliniques
	Hépatite virale B et C, leishmaniose,	
	Histoplasma capsulatum, mycobacterium	
	leprae	
	Sarcoidose, thyroidite	
Discuté	HIV, BK virus, HTLV, EBV, HSV, Aspergillus fumigatus, toxoplasma gondii	Cas cliniques



# Fréquence des IRIS selon les étiologies et les niveaux de CD4

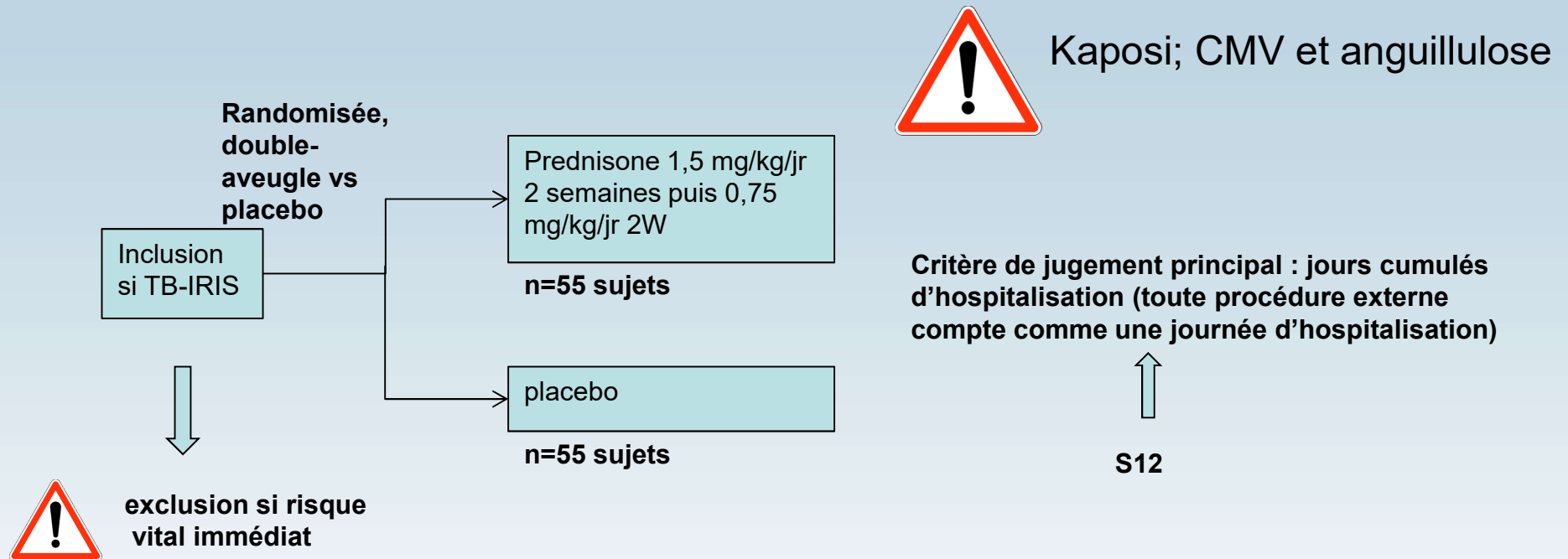


**Figure 3: Incidence of Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) according to CD4 cell count at the start of antiretroviral therapy**  
Data are provided for 22 studies. Circle size is proportional to weighting in the random-effect model.



# TB-IRIS paradoxal et traitement par corticothérapie

## Résultat d'une étude randomisée, en double aveugle



	Placebo (EIQ)	Prednisone (EIQ)
Age	31,6 ans	31,5
CD4	109 (55-190)	138 (78-243)
Durée traitement ARV avant TB-IRIS	10 jrs (7-19)	14 jrs (7-21)
Karnofsky	70	70

# TB-IRIS paradoxal et traitement par corticothérapie

## Résultat d'une étude randomisée, en double aveugle

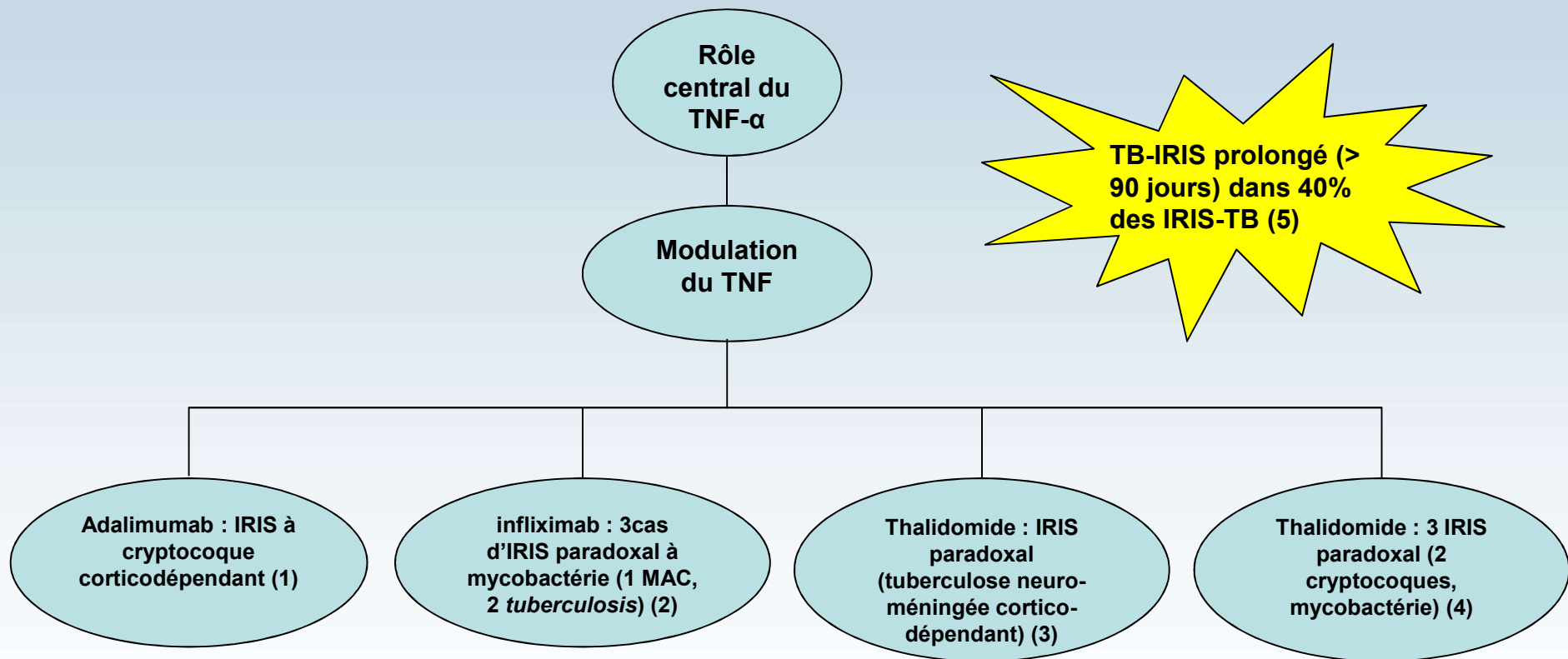
	Placebo arm (N = 55)	Prednisone arm (N = 55)	P value for comparison
Cumulative days hospitalized and outpatient therapeutic procedures	3 (0-9)	0 (0-3)	0.04
Number of participants hospitalized	25 (45%)	17 (31%)	0.12

Amélioration des scores symptomatiques et radiologiques (S2 et S4)  
Mais IRIS rechute dans 20 % des cas après l'arrêt de la corticothérapie  
Evolution à 3 mois des patients non différentes qu'ils aient reçu ou non  
une corticothérapie

# Propositions thérapeutiques en cas d'IRIS selon formes cliniques

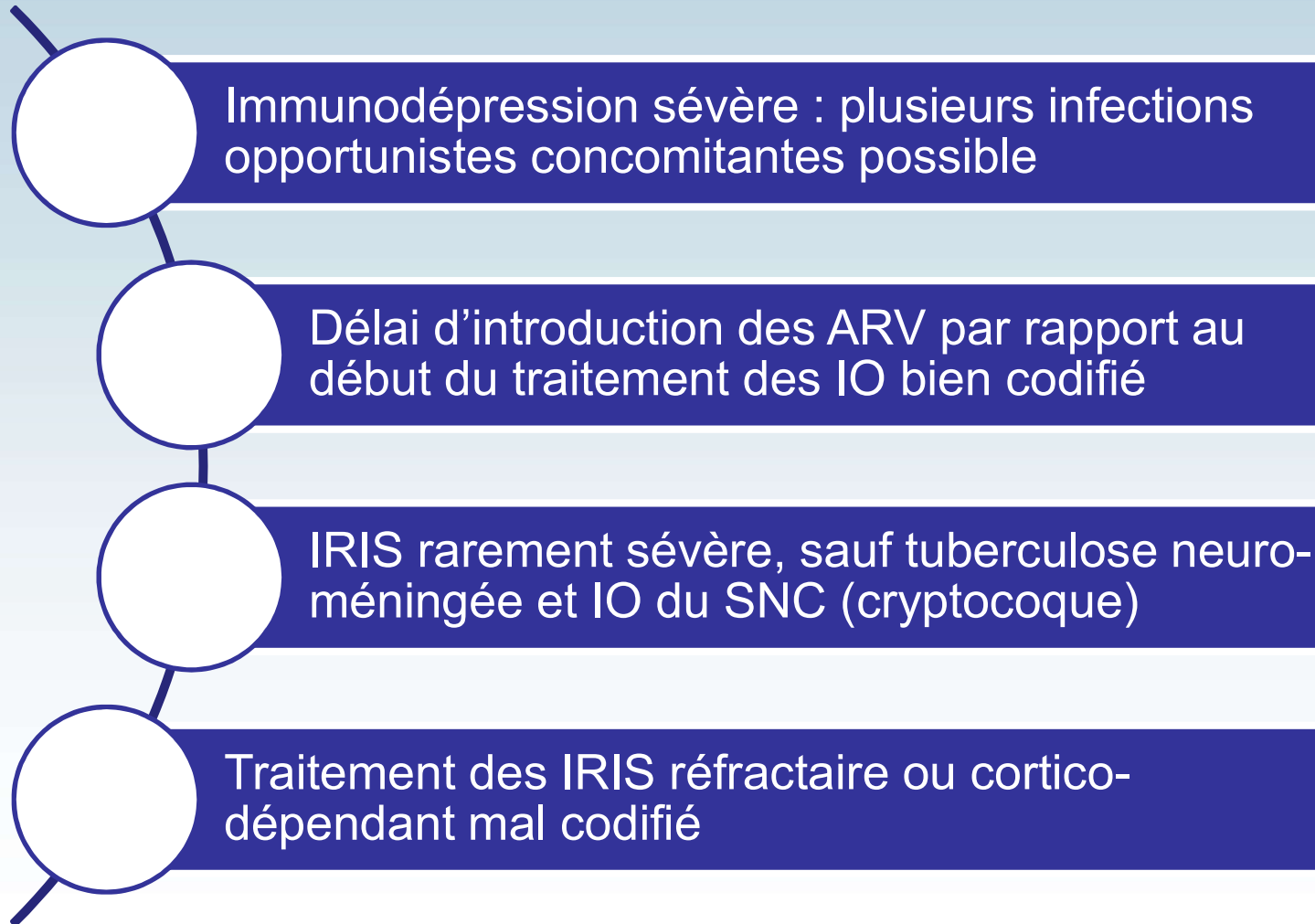


# Que faire des les IRIS « réfractaires » à la cortisone ou « corticodépendants » ?



- (1) Gaube et al. Médecine et Maladies Infectieuses 2016
- (2) Hsu et al. Clinical Infectious Diseases 2015
- (3) Fourcade Aids Patient Care and STDs 2014
- (4) Brunel et al. Aids 2012
- (5) Bana et al. BMC Infectious Diseases 2016

# Take home messages



**Merci pour votre attention**