



Le syndrome de restauration
immunitaire
OU
« Immune Reconstitution Inflammatory
Syndrome (IRIS) »

DES « Maladies Infectieuses et Tropicales »

*Thématique N° 30 – Mycobactéries tuberculeuses et non
tuberculeuses*

Vendredi 27 mars 2026

Dr Didier Laureillard, SMIT, CHU Nîmes
didier.laureillard@chu-nimes.fr

- Le syndrome de restauration immunitaire (IRIS pour « Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome ») est une complication fréquente après initiation du traitement antirétroviral chez des personnes infectées par le VIH, à un stade avancé.
- Survenue ou aggravation de symptômes de type inflammatoire, souvent exagérés ou de localisations atypiques.
- Phénomène qui survient au début de la « restauration » du système immunitaire.
- Observé également chez des personnes non infectées par le VIH :
 - Lors d'une diminution ou arrêt de traitement immunosuppresseur (corticothérapie, biothérapies...)
 - Sortie d'aplasie (ex: infections fongiques)
 - Femmes enceintes après l'accouchement.

- Phénomène ancien, depuis les années 60-70 (aggravation « paradoxale » sous traitement anti-infectieux) :
 - Lèpre : réactions de réversion
 - tuberculomes cérébraux
 - Pleurésie de l'enfant

<p>PARADOXICAL EXPANSION OF INTRACRANIAL TUBERCULOMAS DURING CHEMOTHERAPY</p> <p>S. T. CHAMBERS* W. A. HENDRICKSE† C. RECORD* PETER RUDGE‡ HILLAS SMITH*</p> <p><i>*Lister Unit and Department of Radiology, Northwick Park Hospital, Harrow, Middlesex; †Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London; and ‡National Hospital for Nervous Diseases, Queen Square, London</i></p> <p>Summary 4 patients with tuberculosis, 3 of whom had tuberculous meningitis, were noted to have tuberculomas on computed tomographic scanning. During antituberculous chemotherapy the intracranial lesions increased in size in all 4 patients at a time when the clinical state and cerebrospinal-fluid abnormalities were improving; in 2 of the patients the regional lymph nodes also enlarged greatly. Though the expansion of the cerebral lesions caused anxiety and led to some changes in chemotherapy, the lesions eventually diminished in size.</p>	<p><i>Journal of Infection (1987) 15, 1-3</i></p> <p>Editorial</p> <p>Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis</p> <p>Among the joys of contemporary medicine must be included the efficacy of current anti-tuberculous chemotherapy. Despite the difficulties of antibiotic resistance – a rarity in the U.K – the multiplicity of drug reactions and the imponderables of patient compliance, one is almost always able to offer a combination of drugs that is beneficial to the patient; bacilli die, lesions heal, and the patient gets better. This generalisation holds even for advanced pulmonary lesions, the somewhat unpredictable lymph node infections, and the challenge of renal and meningeal involvement: ‘magic bullets’ living up to their reputation.</p> <p>Despite this somewhat euphoric situation some patients present particular reactions during the course of chemotherapy which are unusual and often unexpected. Because these reactions are noted during appropriate therapy with susceptible bacilli they may be called paradoxical responses.</p>
---	--

- Fin des années 90 - début des années 2000 : « pic » d'IRIS avec l'arrivée des trithérapies efficaces chez les patients infectés par le VIH.

Immunopathology as a result of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients

AIDS, 1999

Norbert A. Foudraine^{*†}, Egbert Hovenkamp[‡], Daan W. Notermans^{*},
Pieter L. Meenhorst[§], Michèl R. Klein[‡], Joep M.A. Lange^{*},
Frank Miedema[‡] and Peter Reiss^{*}

Immune Restoration With Antiretroviral Therapies

Implications for Clinical Management

JAMA, 2000

Michael M. Lederman, MD

Hernan Valdez, MD

IMMUNE DEFICIENCY IS THE HALL-
mark of human immunodeficiency

Recent dramatic decreases in acquired immunodeficiency syndrome-related mortality are largely due to the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). Although immune restoration due to suppression of human immunodeficiency virus (HIV) replication is a critical determinant of these trends,

© 2000 British HIV Association

HIV Medicine (2000) 1, 107-115

ORIGINAL RESEARCH

Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy

MA French¹, N Lenzo¹, M John¹, SA Mallal¹, EJ McKinnon², IR James², P Price¹, JP Flexman³ and M-L Tay-Kearney⁴
Departments of ¹Clinical Immunology, ²Microbiology and Infectious Diseases and ⁴Ophthalmology, Royal Perth Hospital and ²Department of Mathematics and Statistics, Murdoch University, Perth, Western Australia

Ann Intern Med. 2000

REVIEW

Inflammatory Reactions in HIV-1-Infected Persons after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy

Joseph A. DeSimone, MD; Roger J. Pomerantz, MD; and Timothy J. Babinchak, MD

○ 2 présentations cliniques :

– **IRIS « paradoxale »** :

- Le patient est **correctement** traité pour une pathologie,
- Il « s'améliore » dans un premier temps,
- Puis quelques jours à semaines après le début de la restauration immunitaire (ex: introduction du traitement antirétroviral), il recommence à se détériorer cliniquement.

– **IRIS « démasquage »** :

- le patient ne présente pas de pathologie particulière, infectieuse ou tumoral,
- Puis quelques jours à semaines après la « restauration immunitaire » (ex: introduction du traitement antirétroviral), il va se détériorer cliniquement.

Définition de l'IRIS chez les personnes vivant avec le VIH

(Shelburne 2002, French 2004,)

- Chez les personnes vivant avec le VIH :
 - Introduction récente d'une thérapie antirétrovirale (< 3 mois)
 - Baisse de la charge virale (> 1 log), +/- augmentation des CD4
 - Les symptômes ne pouvant pas être expliqués :
 - Evolution normale de la pathologie initiale traitée,
 - Inefficacité du traitement de cette pathologie (résistance, mauvaise observance, ...),
 - Nouvelle infection ou pathologie tumorale,
 - Toxicité médicamenteuse,

- Immunodépression profonde à l'introduction des ARVs (notamment $CD4 < 50/mm^3$) ;
- Délai d'introduction des ARVs : plus on raccourci, plus d'IRIS ;
- Baisse importante et rapide de la charge virale;
- Réponse immunologique sous ARV ;
- Infection opportuniste sous-jacente ;
- Pathogènes : **mycobactéries**, **cryptocoque**, CMV;
- Infection sévère et/ou disséminée ;

<p>Pathogènes les plus fréquemment associés à l'IRIS</p>	<p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> Mycobactéries atypiques (MAC) Cryptococcose Cytomegalovirus Toxoplasmose</p>
<p>Autres pathogènes possiblement associés à l'IRIS</p>	<p>Autres infections fongiques : PCP, Histoplasmoses Autres infections à Herpes Virus : HSV, VZV EBV JC virus (LEMP) Hépatite B et C HHV8 (Sarcome de Kaposi) HPV (condylomes extensifs) Leishmania Microsporidies VIH (encéphalite, vascularite)</p>
<p>Maladies auto-immunes</p>	<p>Sarcoidose, Hashimoto, Lupus, PR, Guillain-Barré Maladie de Basedow</p>

- Entre 10 et 40% selon les études, surtout en pays à ressources limitées et intermédiaires :

Response to highly active antiretroviral therapy among severely immuno-compromised HIV-infected patients in Cambodia

AIDS 2007

Yoann Madec^a, Didier Laureillard^{b,c}, Loretxu Pinoges^d, Marcelo Fernandez^{b,c}, Narom Prak^b, Chanchhaya Ngeth^b, Sumanak Moeung^b, Sovannara Song^b, Suna Balkan^c, Laurent Ferradini^d, Catherine Quillet^{b,c} and Arnaud Fontanet^a

- 1735 patients débutent les ARVs entre 07/2001 et 04/2005, avec médiane CD4 20/mm³ (CV non disponible) ;
- 496 (28,6%) évènements infectieux incidents dans un délai de 4 semaines (IQR 2-12 semaines) ;
- Causes : TB extra-pulmonaire 30% ; TB pulmonaire 22% ; MAC 5% ; Cryptococcose méningée 4% ;
- Facteurs de risque : Stade 4 OMS, CD4 < 100 ; BMI ≤ 17 ;

International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI)

Facilitating international collaborations to enhance future IRIS research

- Création à Kampala en 2006 ;
- Objectif : « harmonize ongoing and future studies in utilizing similar case definitions and measurements to enable cross-study comparisons. A key focus of INSHI is to facilitate collaborations among international investigators to enhance future IRIS research in prospective cohort studies and randomized trials bringing together expertise in epidemiology, immunology, and basic science to enhance IRIS-related research ».
- <http://www.inshi.umn.edu/home.html>
- Dernière réunion IAS à Cape Town, 2009 ;

Personal View

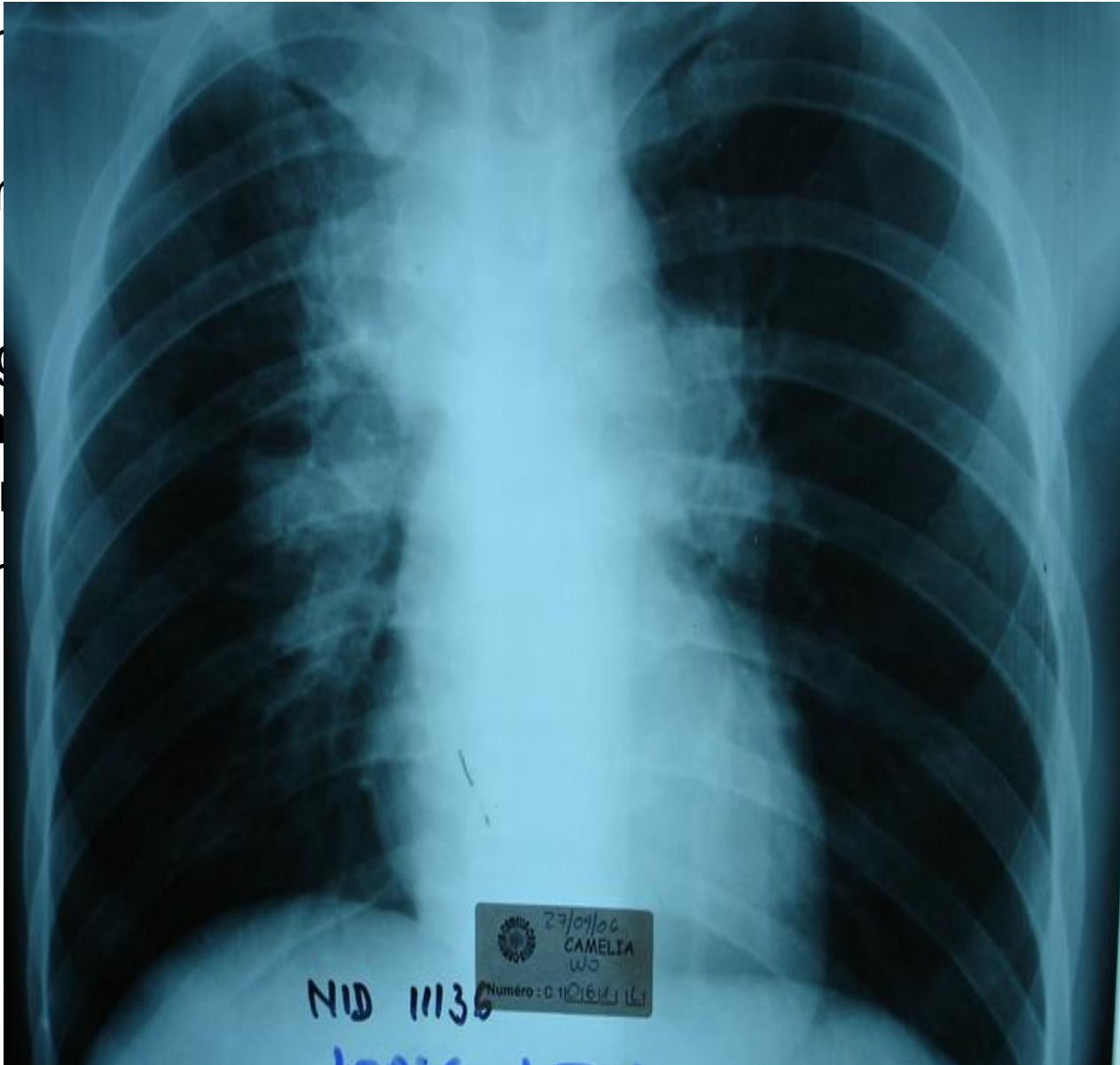
Lancet Infect Dis 2008; 8: 516–23

Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings

Graeme Meintjes, Stephen D Lawn, Fabio Scano, Gary Maartens, Martyn A French, William Worodria, Julian H Elliott, David Murdoch, Robert J Wilkinson, Catherine Seyler, Laurence John, Maarten Schim van der Loeff, Peter Reiss, Lut Lynen, Edward N Janoff, Charles Gilks, Robert Colebunders, for the International Network for the Study of HIV-associated IRIS

- Homme 29 ans, marié, cultivateur,
- Hospitalisation pour asthénie, amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes et toux depuis plusieurs semaines.
- ADP périphériques, HPM, râles bronchiques bilatéraux ;
- Biologie : Test VIH positif; Hb 7,8 g/dl , Lymho totaux 760/mm³, ASAT 86 UI/l, ALAT 78 UI/l, PALc 256 UI/l ; **CD4 24/mm³** ; Charge virale VIH 527000 copies/ml;
- Crachats : PCR + sur 2 crachats/3 (Xpert : RIF sensible);

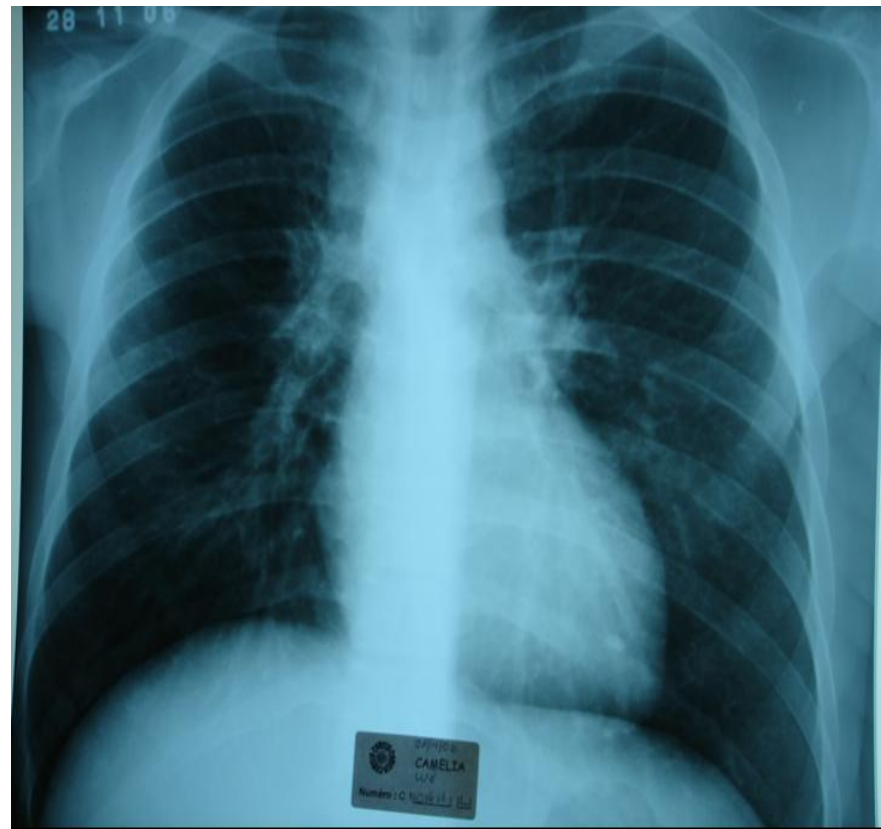
- Homm
- Hosp
- sueur
- ADP
- Biolog
- 760/n
- **24/m**
- Crack



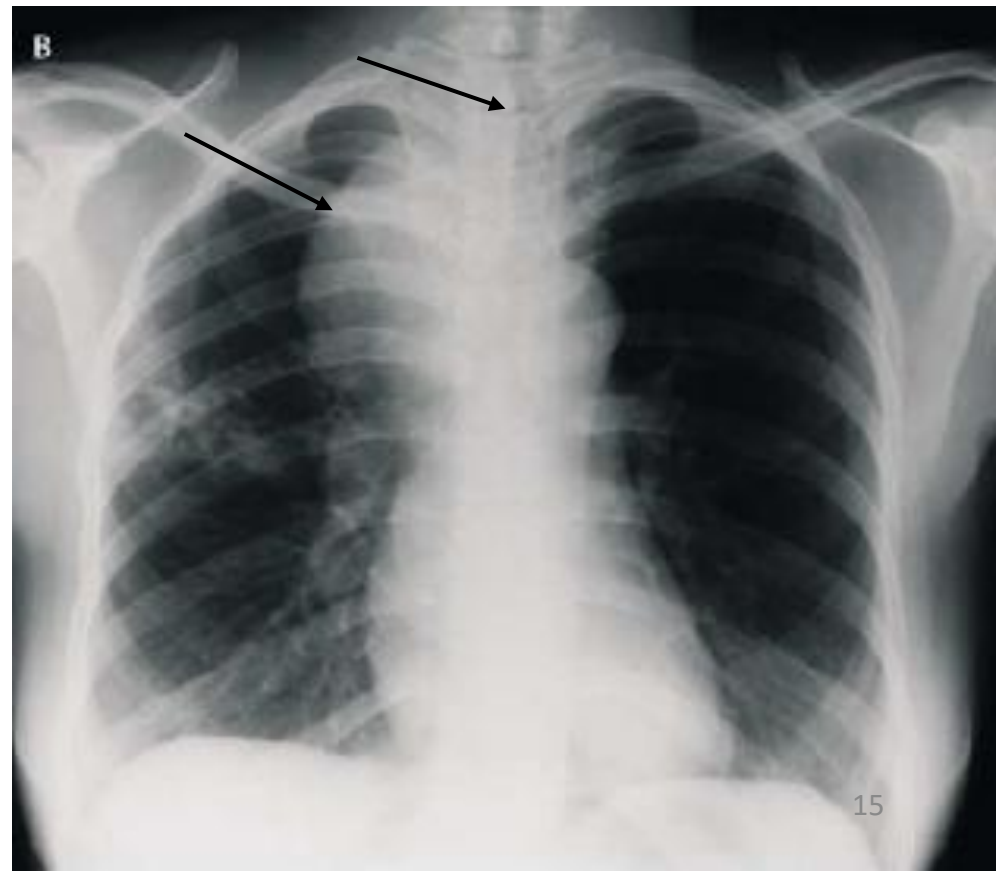
vre et
es.
raux ;
ux
I/I ; **CD4**
nsible);

- Homme 29 ans, marié, cultivateur,
- Hospitalisation pour asthénie, amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes et toux depuis plusieurs semaines.
- ADP périphériques, HPM, râles bronchiques bilatéraux ;
- Biologie : Test VIH positif; Hb 7,8 g/dl , Lymho totaux 760/mm³, ASAT 86 UI/l, ALAT 78 UI/l, PALc 256 UI/l ; **CD4 24/mm³** ; Charge virale VIH 527000 copies/ml;
- Crachats : PCR + sur 2 crachats/3 (Xpert : RIF sensible);
- Traitement initié :
 - Traitement TB standard (formulation combinée) associant rifampicine, isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide ;
 - Cotrimoxazole 480 mg : 1 cp/j

- Evolution à J14 :
 - Amélioration clinique : + 3 kg, arrêt de la fièvre et des sueurs ;
 - Début du traitement ARV ;
- A semaine 8 du TT TB :
 - Amélioration clinique : + 6 kg, asymptomatique ;
 - Amélioration radiologique ;
 - Crachat négatif
 - Début de la phase 2 du traitement TB ;



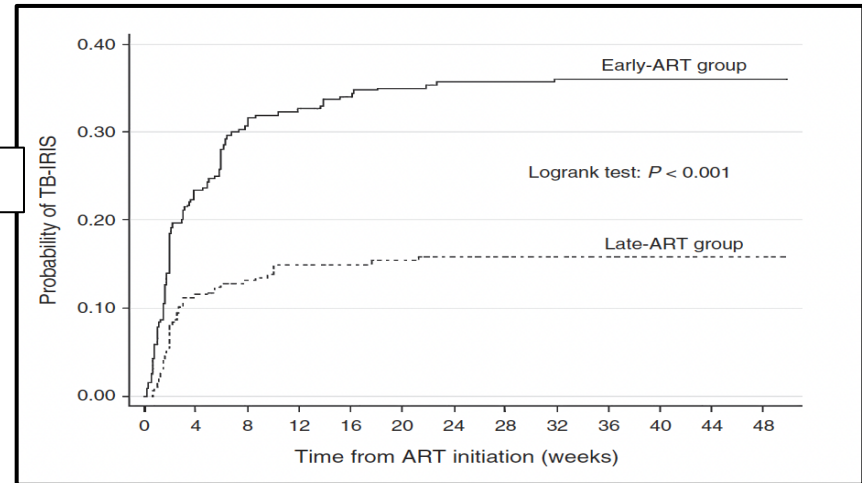
- 2 semaines plus tard (8 semaines TT ARV) :
 - Hospitalisé pour reprise fièvre à 39°C et toux ;
 - Adénopathies cervicales douloureuses & inflammatoires ;
 - Hb 11,3 g/dl, ALAT 170 UI/l, ASAT 223 UI/l ;
 - **CD4 : 107/mm³** ;
 - Ponction ganglionnaire :
 - PCR Xpert positive
 - Culture négative



Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial

AIDS, 2013

Didier Laureillard^a, Olivier Marcy^{b,c}, Yoann Madec^d, Sokeo Chea^c, Sarin Chan^{c,e}, Laurence Borand^b, Marcelo Fernandez^c, Narom Prak^f, Chindamony Kim^{g,h}, Bunnet Dim^{h,i}, Eric Nerrienet^b, Thim Sok^c, Jean-François Delfraissy^j, Anne E. Goldfeld^{c,k}, François-Xavier Blanc^j, for the CAMELIA (ANRS 1295 – CIPRA KH001) Study Team



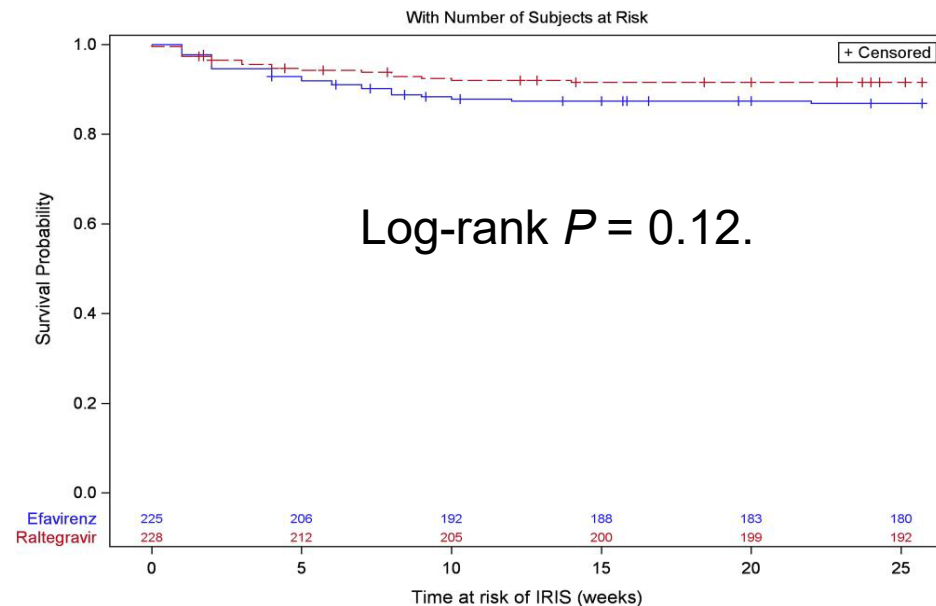
- **26% des 597 participants ont présenté un IRIS-TB paradoxal**
- Initiation précoce à J14 du TARV a augmenté par 2,6 le risque d'IRIS-TB
- Formes extra-pulmonaires et disséminées de TB, $CD4 < 100/mm^3$, charge virale VIH $> 6 \log_{10}$ sont également associés à une risque accru d'IRIS-TB
- Manifestations les plus fréquentes : adénopathies (77%), fièvre (68%)
- Radio thoracique : anomalies nouvelles ou aggravées dans $> 53\%$.
- Symptômes résolus dans $> 95\%$ des patients.
- 6 DC directement associés à IRIS-TB dans le bras précoce, mais réduction de $> 30\%$ de la mortalité globale dans ce bras.

Incidence and Predictors of Tuberculosis-associated IRIS in People With HIV Treated for Tuberculosis: Findings From Reflate TB2 Randomized Trial

OFID, 2024

Lara E. Coelho,^{1,6} Corine Chazallon,² Didier Laureillard,^{3,4} Rodrigo Escada,¹ Jean-Baptiste N'takpe,^{2,5} Isabelle Timana,⁶ Eugène Messou,^{5,7,8} Serge Eholie,^{5,8} Celso Khosa,⁶ Giang D. Chau,⁹ Sandra Wagner Cardoso,¹ Valdiléa G Veloso,¹ Constance Delaugerre,^{10,11,12,6} Jean-Michel Molina,^{11,12,13} Beatriz Grinsztejn,¹ Olivier Marcy,^{2,6} and Nathalie De Castro^{2,13,6}

- 453 participants du Brazil, de Côte d'Ivoire, du Mozambique, et du Vietnam
- 40% femmes, 35 ans, 69% TB pulmonaire,
- CD4 : 102/mm³, HIV RNA, 5.5 log copies/mL.
- 48 participants ont développé un IRIS-TB paradoxal (>10%) : 19 cas dans les bras raltegravir and 29 dans le bras efavirenz)
- Facteurs associés à la survenue d'un IRIS-TB : CD4 ≤ 100/mm³, charge virale VIH ≥ 500 000 copies/mL, et TB extra-pulmonaire/disséminée.

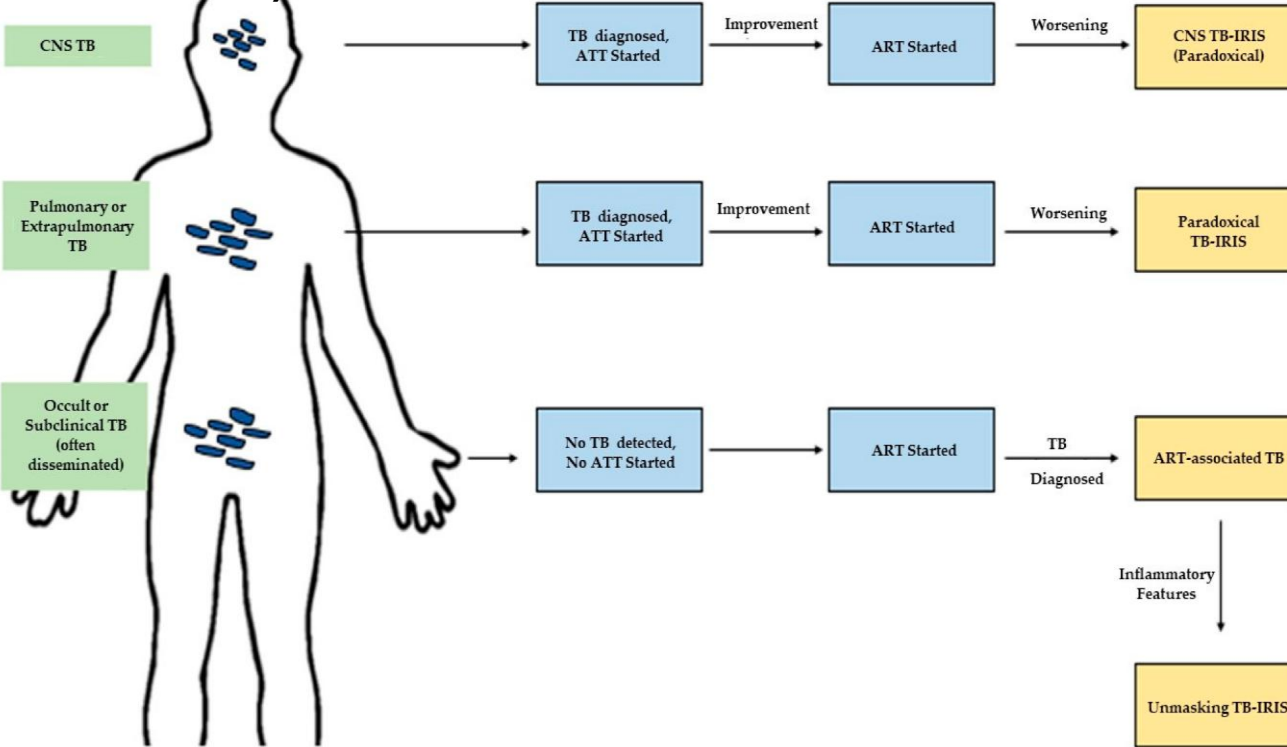


IRIS-TB : diagnostic d'élimination

CD4 < 100
CV élevée
Fort inoculum (TB disséminée)

Délai ART-IRIS < 3 mois

Éliminer autre diagnostic



Autre pathologie
 Infections bactériennes
 Infections fongiques
 MAC
 Lymphomes...

Echec du traitement anti-TB
 Résistance+++
 Inobservance
 Sous-dosage...

Allergie
 Dress+++

Fréquence 15-25%

- Incidence : 8-34% ;
- Manifestations cliniques : signes d'HIC, adénopathies, cryptococcome ; LCR stérile avec ↗ glycorachie et de la cellularité ;
- Etude prospective (*Bicanic, JAIDS 2009*) chez 65 patients qui démarrent les ARVs, avec CNM traitée ;
 - Délai médian de démarrage des ARV : 47 jours après le diagnostic de CNM ;
 - IRIS-CNM : 11 patients (17%), 29 jours (médiane) du début des ARVs ;
 - Pas de facteurs de risque retrouvé ;
 - A 6 mois d'ARVs :
 - Gain en CD4 supérieur dans le groupe IRIS-CNM : 220 vs 123 ($p = 0.01$) ;
 - Mortalité : 4 patients avec CNM-IRIS sont morts comparés à 14 des non IRIS-CNM ($p = 0.5$).

- Exclure les diagnostics différentiels (autre infection, mauvaise observance ou résistance au traitement, toxicité, ...)
- Ne pas arrêter ARV → mais discutable dans « démasquage » ou quand le pronostic vital est en jeu (IRIS neurologiques)
- **Poursuite** ou **initiation** des traitements anti-infectieux ;
- Aspiration/Drainage des collections ou épanchements, PL évacuatrices répétées dans la cryptococcose méningée ;
- Beaucoup d'IRIS sont limités et peuvent rentrer dans l'ordre sans traitement → Patienter et surveiller (l'IRIS « paradoxal » semble moins dangereux que l'IRIS « démasquage », en dehors des localisations neurologiques) ;
- Traitements : AINS / Corticothérapie courte / Autres immunomodulateurs

Table 2. Anti-inflammatory/immunomodulatory drugs that have been used to treat IRIS: mechanisms of action and potential risks

Drug/drug class	Mechanisms of action	Potential risks
NSAIDs	Inhibits COX, which converts arachidonic acid to PG intermediates; this results in reduced production of PGs, which are mediators of inflammation	Renal impairment, peptic ulcers/gastritis
Corticosteroids	<p>Genomic</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Activate transcription of anti-inflammatory genes (eg, annexin 1 and MAPK phosphatase 1) 2) Inhibit transactivating effect of transcription factors (NF-κB, activator protein 1, and c-Jun) on proinflammatory genes (COX-2 and cytokines) <p>These effects result in decreased production of PGs and other inflammatory mediators</p> <p>Non-genomic</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Impair initiation of T-cell receptor signalling via membrane-bound GC receptor complexes, thereby inhibiting cytokine synthesis, cellular migration, and proliferation 2) Activate endothelial NOS, resulting in increased production of NO 3) Reduce mRNA stability of inflammatory protein genes such as VEGF and COX-2 	Kaposi's sarcoma, herpes simplex and zoster flares, other infections, hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, peptic ulcers/gastritis, neuropsychiatric
Thalidomide	<ol style="list-style-type: none"> 1) Modulates effect of proinflammatory cytokines and mediators (eg, TNF-α, IFN-γ, IL-10, IL-12, COX-2); reduces TNF-α production by monocytes and macrophages, but has a co-stimulatory effect on T cells increasing TNF-α production 2) Downregulates cell surface adhesion molecules involved in leukocyte migration 	Teratogenicity, peripheral neuropathy, skin reactions, and hepatotoxicity
Pentoxifylline	<p>Nonselective phosphodiesterase inhibitor</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Reduces inflammatory cell responses by increasing cAMP levels 2) Attenuates production of proinflammatory cytokines (eg, TNF-α) 3) Inhibition of T-cell proliferation demonstrated in vitro 	Cerebral/retinal hemorrhage
Hydroxychloroquine	<ol style="list-style-type: none"> 1) Interferes with MHC class II antigen processing 2) Blocks activation of Toll-like receptors 3) Inhibits TNF-α maturation and reduces mRNA stability of IL-1β and IL-6 genes, thereby attenuating synthesis of proinflammatory cytokines by stimulated human monocytes/macrophages 	Ocular toxicity, gastrointestinal complaints
Montelukast	<p>Leukotriene receptor antagonist; blocks binding of cysLT to their type 1 receptor, resulting in:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Inhibition of leukocyte trafficking to sites of antigen stimulation 2) Reduced production of cytokines/chemokines that stimulate innate immune response 	Drug interactions with rifampicin, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors

cAMP—cyclic adenosine monophosphate; COX—cyclooxygenase; cysLT—cysteinyl leukotrienes; GC—glucocorticoid; IFN—interferon; IL—interleukin; IRIS—immune reconstitution inflammatory syndrome; MAPK—mitogen-activated protein kinase; MHC—major histocompatibility complex; NF- κ B—nuclear factor κ B; NOS—nitric oxide synthase; PG—prostaglandin; TNF—tumor necrosis factor; VEGF—vascular endothelial growth factor.

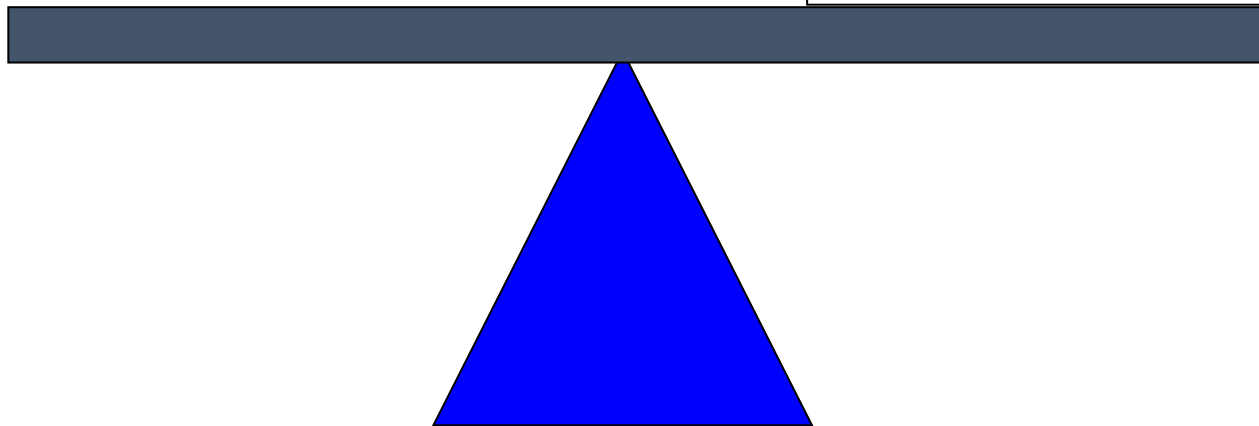
○ Corticothérapie :

Amélioration des symptômes
Réduction de l'hospitalisation?
Amélioration survie pour cas sévères (?)

Complications potentielles

- Infections virales (CMV, hépatites, Kaposi)
- Infections bactériennes, fongiques
- Métaboliques

Absence de certitude diagnostique de l'IRIS



○ Corticothérapie :

- Etude randomisée contre placebo en Afrique du Sud (2010) :
 - Uniquement PVVIH
 - Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement de 4 semaines de prednisone chez des patients avec un IRIS TB paradoxal versus placebo
 - 1,5 mg/kg/j pdt 2 semaines puis 0,75 mg/kg/j pdt 2 semaines
 - Critère jugement : journées d'hospitalisation ou nécessité consultations/gestes en ambulatoire
 - 55 patients avec IRIS TB par bras
 - La prednisone a réduit le nombre de jour d'hospitalisation et amélioré les symptômes et la qualité de vie.
 - Pas de différence de mortalité: placebo 4% vs prednisone 5%

○ Autres « immuno-modulateurs » utilisés en clinique :

■ Thalidomide:

- réactions de réversion de la lèpre
- Dans la tuberculose méningée TBM

Thalidomide for steroid-dependent immune reconstitution inflammatory syndromes during AIDS

Anne-Sophie Brunel^a, Jacques Reynes^{a,b}, Edouard Tuaillon^{c,d,e}, Pierre-Alain Rubbo^{c,d}, Olivier Lortholary^{f,g}, Brigitte Montes^e, Vincent Le Moing^{a,b} and Alain Makinson^{a,b}

Management of relapsing or refractory immune reconstitution inflammatory syndromes (IRISs) despite corticosteroid therapy is yet to be defined. We describe three HIV-infected patients with corticosteroid-dependent and life-threatening paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome for whom thalidomide treatment induced rapid clinical remission and permitted complete corticosteroid withdrawal without clinical relapse.

HAART in advanced phases of HIV-1 infection may induce immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), requiring brief corticosteroid therapy in severe cases [1,2]. Clinical manifestations in 'paradoxal IRIS' are primarily a worsening of clinical signs or the appearance of new events in patients with a known infection after starting HAART, most often without detectable or viable opportunistic infection and despite a successful suppression of HIV plasma viremia [3]. More rarely, in a form called 'unmasking IRIS', in which the opportunistic infection preexisted but was clinically silent, symptoms develop after the introduction of HAART. A switch from

🏠 AIDS Patient Care and STDs > Vol. 28, No. 11 > Letter to the Editor

Thalidomide in the Treatment of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV Patients with Neurological Tuberculosis

Camille Fourcade ✉, Jean-Marc Mauboussin, Catherine Lechiche, Jean-Philippe Lavigne, and Albert Sotto

Published Online: 3 Nov 2014 | <https://doi.org/10.1089/apc.2014.0083>

Brunel et al AIDS 2012

Fourcade *et al.* AIDS patient care and STDs 2014

Traitement de l'IRIS-TB chez PVVIH

- Autres « immuno-modulateurs » utilisés en clinique :
 - Anti-TNF

Table 1 - Patient characteristics.

Laparra A. AIDS 2021

Number of patient	Age, sex, infection	HIV history CD4 ⁺ cell count and HIV viral load at infection diagnosis ART used	Time to IRIS onset after infection diagnosis and after ART initiation Delay between ART and anti-infectious drug initiation	IRIS description Increase in CD4 ⁺ cell count HIV viral load at IRIS onset	Duration of corticosteroids before TNF-I initiation Duration of corticosteroids after TNF-I initiation Effect of corticosteroids	Clinical situation at TNF-I initiation Steroids dose at TNF-I initiation, anti-TB or antifungal treatment at TNF-I initiation CD4 ⁺ cell count and HIV viral load	TNF-I administration schedule Time to TNF-I initiation Duration of TNF-I therapy/total infusion)	Outcomes Follow-up after TNF-I initiation Total duration of anti-TB or antifungal treatment
1	37, MTB Lungs and lymph nodes	Concomitant diagnosis of HIV/TB CD4 ⁺ 124 cells/ μ l HIV VL 5.8 log Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz	15 days Spontaneous IRIS-15 days	Worsening of preexisting condition CD4 ⁺ 131 cells/ μ l HIV VL 3.48 log	0.5 months 7 months Resistance to corticosteroids	Persistent fever Steroids dose: 1 mg/kg/day Concomitant use of anti-TB therapy HIV VL 2.8 log CD4 ⁺ 285 cells/ μ l	Infliximab (5 mg/kg, D1 D15 M1 then every 6 weeks) 16 days Four infusions	Cure without sequelae 1 year 12 months
2	34, MTB Lymph nodes and psoas abscess	HIV previously known CD4 ⁺ 147 cells/ μ l HIV VL 3.1 log MaraviroclopinaVir	16 days 23 days 71 days	New TB site CD4 ⁺ 562 cells/ μ l HIV VL <200 copies/ml	5 years NA Dependence to steroids	Persistent fever, psoas abscess and spondylodiscitis No steroids (patient treated with lenalidomide) TNF-I without anti-TB therapy HIV VL undetectable CD4 ⁺ 623 cells/ μ l	Infliximab (5 mg/kg, D1 D15 then every 6 weeks) 3100 days six infusions	Cure without sequelae 4.2 years 34 months
3	41, MTB Lungs and lymph nodes	Concomitant diagnosis of HIV/TB CD4 ⁺ 35 cells/ μ l HIV VL 6 log Tenofovir/Emtricitabine/Darunavir	19 days 29 days 8 days	New TB site CD4 ⁺ 70 cells/ μ l 1430 copies/ml	4 months NA Resistance to corticosteroids	Persistent fever, necrotic lymph nodes, psoas abscess No steroids Concomitant use of anti-TB therapy HIV VL 4 log CD4 ⁺ 141 cells/ μ l	Infliximab (5 mg/kg D1 D14) 390 day two infusions	Unfavorable outcome Increased size of LN and psoas abscess 3.9 years 10 months
4	53, FTB INH-RCNS and lungs	HIV previously known CD4 ⁺ 106 cells/ μ l HIV VL 6 log copies/ml Tenofovir/Emtricitabine/efavirenz	17 days 24 days 7 days	Worsening of preexisting condition CD4 ⁺ 19 cells/ μ l HIV VL 5.6 log	3 months 5 months Dependence to corticosteroids	Tuberculoma, intracranial hypertension syndrome Steroids dose: 1 mg/kg/day Concomitant use of anti-TB therapy HIV VL undetectable CD4 ⁺ 205 cells/ μ l	Adalimumab (40 mg/2 weeks) 54 days 360 days	Cure with neurological sequelae 6.5 months 23 months
5	37, FTB MDRCNS and lungs	HIV previously known CD4 ⁺ 106 cells/ μ l HIV VL 5 log copies/ml Lamivudine/Abacavir/efavirenz	28 days Spontaneous IRIS-49 days	New TB site CD4 ⁺ 65 cells/ μ l HIV VL 4 log	3 months 8 months Resistance to corticosteroids	Cerebral vasculitis Steroids dose: 1.3 mg/kg/day + cyclophosphamide IV Concomitant use of anti-TB therapy HIV VL 1 log CD4 ⁺ 452 cells/ μ l	Adalimumab (40 mg/2 weeks) 285 days 84 days	Cure with neurological sequelae 1.2 years 20 months
6	39, FC CryptoCNS and lungs	HIV previously known CD4 ⁺ 46 cells/ μ l HIV VL 2 log copies/ml Tenofovir/Emtricitabine/efavirenz	25 days 52 days 64 days	Worsening of preexisting condition CD4 ⁺ 361 cells/ μ l HIV VL < 100 copies/ml	1 month 1 month Dependence to corticosteroids	Reduced visual acuity, intracranial hypertension syndrome Steroids dose: 0.3 mg/kg/day TNF-I without antifungal therapy HIV VL undetectable CD4 ⁺ 302 cells/ μ l	Adalimumab (40 mg/2 weeks) 570 days 345 days	Cure with neurological sequelae 11.5 months 3 months

○ Autres « immuno-modulateurs » utilisés en clinique :

■ Anti-TNF

- Dans TB méningée, case reports
- 15-20, surtout non VIH
- Délai apparition IRIS / anti-TB < 3mois
- Anti-TNF utilisé: Infliximab > adalimumab
- Evolution :
 - Guérison sans séquelles : <50%
 - Décès : 0
- Durée anti-TNF : 1 à 6 mois

Blackmore TK *et al. Clin Infect Dis* 2008
 Molton JS *et al. Med J Aust* 2015
 Lwin N *et al. Open forum Infect Dis* 2018
 Lee H-S *et al. J Infect Chemother* 2012
 Santin M *et al. Medicine* 2020
 Marais BJ *et al. Open Forum Infect Dis* 2021
 Jorge JH *et al. J Clin Rheumatol* 2012
 Abo YN *et al. Pediatr Infect Dis J* 2020
Armarange et al. Eur J clin microbiol
2023 <https://dx.doi.org/10.1007/s10096-023-04564-2>

- Les approches préventives proviennent directement des facteurs de risques observés dans les études, particulièrement ceux qui sont modifiables ;
- Introduction du traitement antirétroviral avant le stade d'immuno-dépression avancée → Stop seuil de CD4 ;
- Pour diminuer le risque d'«IRIS-démasquage» :
 - Optimiser le dépistage des IOs avant de démarrer les ARVs ;
 - Pour la TB → Rx Thorax, crachats systématiques, LAM urinaire ;
 - PCR CMV
 - Infections fongiques : Ag cryptocoque ; Histoplasmosse ; penicilliose dans certaines zones géographiques
 - Notion de traitement préemptif/présomptif

○ Pour diminuer le risque d'IRIS paradoxale

- Différer l'introduction du traitement ARV ?

→ NON

Plusieurs études ont montré un risque accru de mortalité lorsque l'on diffère l'introduction des ARVs

- *Etude CAMELIA ANRS 1295* : chez des PVVIH, CD4 < 200, avec TB (Blanc, NEJM, 2011) → **réduction de la mortalité de 34% dans le bras précoce**
- *Etude ACTG A5164* : chez des PVVIH, CD4 < 200, pas de TB, autres IO : PCP 63% ; Crypto méningée 12% ; infections bactériennes 12%, Toxo 5% (Zolopa, PLoS One, 2009) → **réduction de la mortalité de 24% (bras ARV à la fin du TT IO) à 14% (bras ARV précoce à J14).**

→ Introduction du traitement antirétroviral précocement (J14) SAUF dans TB méningée +/- cryptococcose neuro-méningée

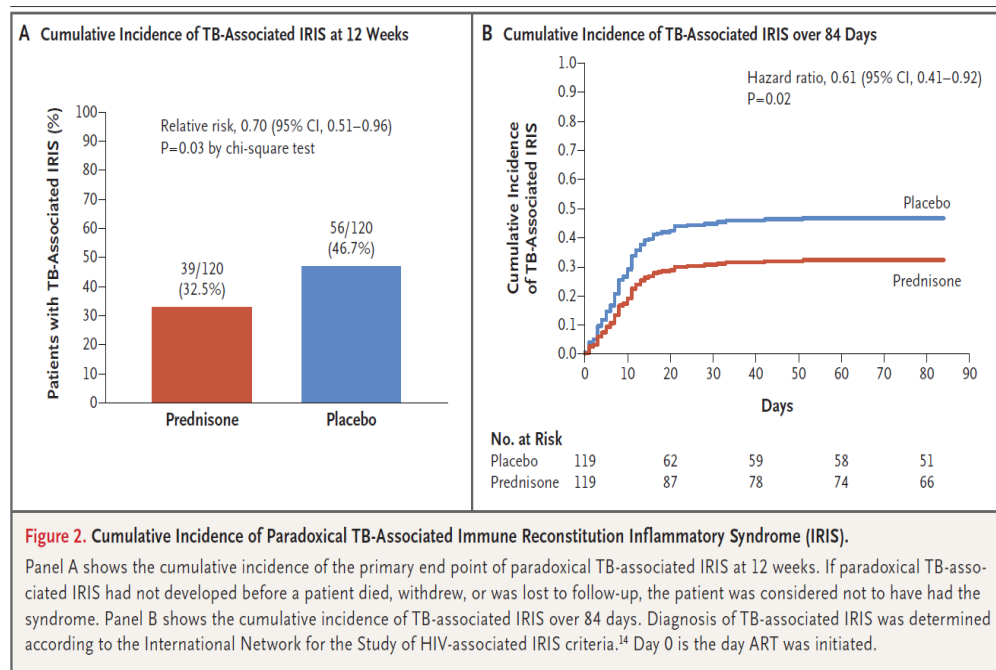
- Pour diminuer le risque d'IRIS paradoxale
 - Corticothérapie préventive dans TB chez les PVVIH ?

ORIGINAL ARTICLE

Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS

G. Meintjes, C. Stek, L. Blumenthal, F. Thienemann, C. Schutz, J. Buyze, R. Ravinetto, H. van Loen, A. Nair, A. Jackson, R. Colebunders, G. Maartens, R.J. Wilkinson, and L. Lynen, for the PredART Trial Team

- VIH+ CD4 < 100/mm³
- Exclusion TBM ou pericardique
- IRIS : adénopathies, abcès ou aggravation radiographie thoracique
- Pas de bénéfice sur mortalité mais diminution de l'incidence des IRIS-TB paradoxaux



Corticoides pour IRIS TBM

ORIGINAL ARTICLE

Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults

Guy E. Thwaites, M.R.C.P., Nguyen Duc Bang, M.D., Nguyen Huy Dung, M.D., Hoang Thi Quy, M.D., Do Thi Tuong Oanh, M.D., Nguyen Thi Cam Thoa, M.D., Nguyen Quang Hien, M.D., Nguyen Tri Thuc, M.D., Nguyen Ngoc Hai, M.D., Nguyen Thi Ngoc Lan, Ph.D., Nguyen Ngoc Lan, M.D., Nguyen Hong Duc, M.D., Vu Ngoc Tuan, M.D., Cao Huu Hiep, M.D., Tran Thi Hong Chau, M.D., Pham Phuong Mai, M.D., Nguyen Thi Dung, M.D., Kasia Stepniewska, Ph.D., Nicholas J. White, F.R.C.P., Tran Tinh Hien, M.D., and Jeremy J. Farrar, F.R.C.P.

Thwaites et al. NEJM 2004

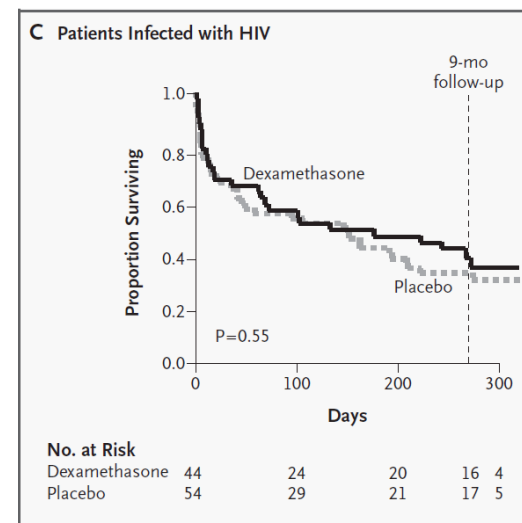
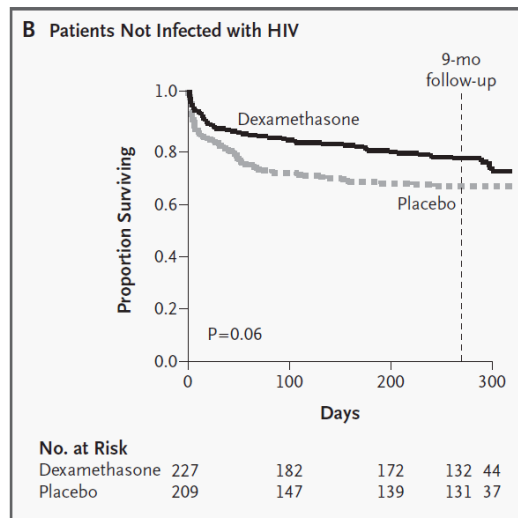
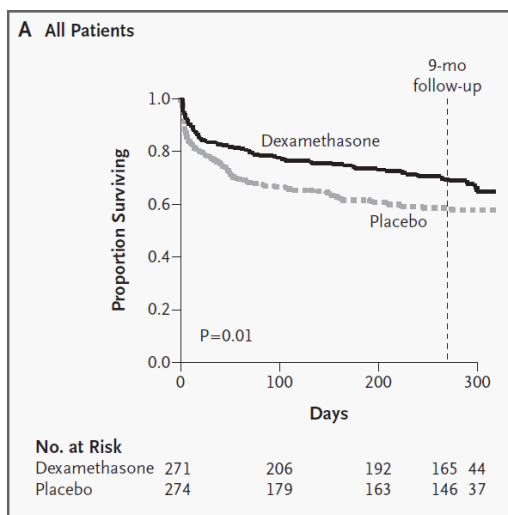


Table 3. Outcomes of 545 Patients Nine Months after Randomization.

Group	No. of Patients	Outcome			
		Good	Inter- mediate	Severe Disability	Death
Dexamethasone*	274	104 (38.0)	49 (17.9)	34 (12.4)	87 (31.8)
Placebo	271	95 (35.1)	42 (15.5)	22 (8.1)	112 (41.3)

* Because of rounding, the percentages for the dexamethasone group do not total 100.

➔ Pas de bénéfice chez les PVVIH

Corticoides pour IRIS TBM

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 12, 2023 VOL. 389 NO. 15

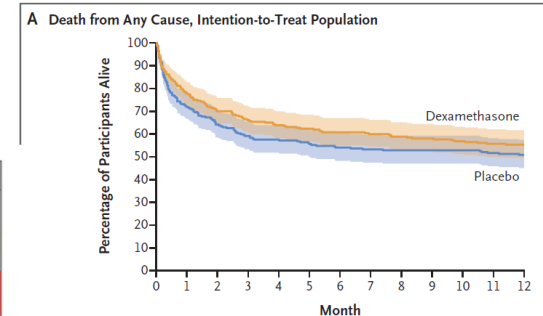
Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Adults

Joseph Donovan, Ph.D., Nguyen D. Bang, Ph.D., Darma Imran, M.D., Ho D.T. Nghia, Ph.D., Erlina Burhan, Ph.D., Dau T.T. Huong, M.Sc., Nguyen T.T. Hiep, M.D., Lam H.B. Ngoc, B.Sc., Dang V. Thanh, M.D., Nguyen T. Thanh, M.D., Anna L.S. Wardhani, B.Sc., Kartika Maharani, M.D., Cakra P. Gasmara, M.D., Nguyen H.H. Hanh, M.D., Pham K.N. Oanh, M.D., Riwanti Estiasari, Ph.D., Do D.A. Thu, B.Sc., Ardiana Kusumaningrum, M.D., Le T. Dung, M.D., Do C. Giang, Ph.D., Dang T.M. Ha, Ph.D., Nguyen H. Lan, M.D., Nguyen V.V. Chau, Ph.D., Nguyen T.M. Nguyet, B.Sc., Ronald B. Geskus, Ph.D., Nguyen T.T. Thuong, Ph.D., Evelyne Kestelyn, M.P.H., Raph L. Hamers, Ph.D., Nguyen H. Phu, Ph.D., and Guy E. Thwaites, F.R.C.P., for the ACT HIV Investigators*

Donovan *et al.* NEJM 2023

Table 1. Baseline Characteristics in the Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Total (N=520)	Dexamethasone (N=263)	Placebo (N=257)
Median age (IQR) — yr	36 (30–41)	36 (29–41)	36 (30–42)
Male sex — no. (%)	396 (76.2)	208 (79.1)	188 (73.2)
Diagnostic category — no. (%)†			
Definite tuberculous meningitis	212 (40.8)	108 (41.1)	104 (40.5)
Probable tuberculous meningitis	253 (48.7)	129 (49.0)	124 (48.2)
Possible tuberculous meningitis	52 (10.0)	24 (9.1)	28 (10.9)
Not tuberculous meningitis‡	0	0	0
Unknown¶	3 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.4)
Modified MRC disease-severity grade — no. (%)¶¶			
I	106 (20.4)	60 (22.8)	46 (17.9)
II	251 (48.3)	125 (47.5)	126 (49.0)
III	73 (14.0)	39 (14.8)	34 (13.2)
Median score on the Glasgow Coma Scale (IQR)¶	14 (12–15)	14 (12–15)	14 (12–15)
CSF microbiologic tests — no./total no. (%)			
Positive Ziehl–Neelsen stain	100/504 (19.8)	52/255 (20.4)	48/249 (19.3)
Positive Xpert MTB/RIF test	107/401 (26.7)	53/204 (26.0)	54/197 (27.4)
Positive Xpert MTB/RIF Ultra test**	46/113 (40.7)	22/56 (39.3)	24/57 (42.1)
Positive mycobacterial culture	148/508 (29.1)	77/256 (30.1)	71/252 (28.2)
ART status at enrollment — no. (%)			
Missing ART	255 (49.0)	132 (50.2)	123 (47.9)
ART for >3 mo	104 (20.0)	46 (17.5)	58 (22.6)
ART of undetermined duration††	106 (20.4)	58 (22.1)	48 (18.7)
Unknown status or missing data	55 (10.6)	26 (9.9)	29 (11.3)
CD4 cell count at enrollment — no./total no. (%)			
≤50 per cubic millimeter	251/484 (51.9)	126/244 (51.6)	125/240 (52.1)
51 to 100 per cubic millimeter	89/484 (18.4)	45/244 (18.4)	44/240 (18.3)
101 to 200 per cubic millimeter	71/484 (14.7)	36/244 (14.8)	35/240 (14.6)
>200 per cubic millimeter	73/484 (15.1)	37/244 (15.2)	36/240 (15.0)



No. at Risk
Dexamethasone 263 202 182 172 166 161 156 154 151 149 146 143 139
Placebo 257 185 165 152 147 141 137 135 134 134 133 130 127

B Between-Group Differences in Survival, Intention-to-Treat Population

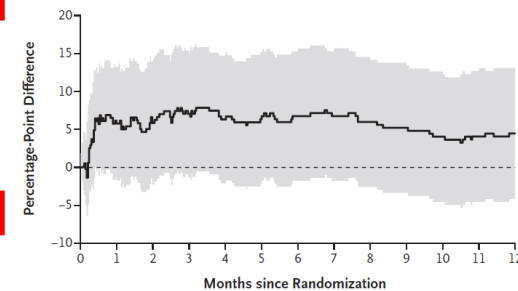


Figure 2. Death from Any Cause during 12 Months after Randomization.

Panel A shows death from any cause during the first 12 months after randomization in the intention-to-treat population. Panel B shows between-group differences in survival (the value in the dexamethasone group minus the value in the placebo group) in the intention-to-treat population. In both panels, the shading represents 95% confidence intervals.

➔ Pas de bénéfice chez les PVVIH

(Mais 26% des patients du groupe placebo ont reçu corticoides en ouvert)

Corticoides pour IRIS TBM



RESEARCH ARTICLE



2018

A randomised double blind placebo controlled phase 2 trial of adjunctive aspirin for tuberculous meningitis in HIV-uninfected adults

Nguyen TH Mai^{1,2}, Nicholas Dobbs³, Nguyen Hoan Phu^{1,2}, Romain A Colas⁴, Le TP Thao¹, Nguyen TT Thuong¹, Ho DT Nghia^{1,2}, Nguyen HH Hanh^{1,2}, Nguyen T Hang¹, A Dorothee Heemskerk^{1,5}, Jeremy N Day^{1,6}, Lucy Ly⁴, Do DA Thu¹, Laura Merson⁶, Evelyne Kestelyn^{1,6}, Marcel Wolbers¹, Ronald Geskus^{1,6}, David Summers³, Nguyen VV Chau^{1,2}, Jesmond Dalli⁴, Guy E Thwaites^{1,6*}

¹Oxford University Clinical Research Unit, Ho Chi Minh City, Vietnam; ²Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam; ³Western General Hospital, Edinburgh, United Kingdom; ⁴Lipid Mediator Unit, William Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ⁵Department of Medical Microbiology and Infection Control, VU medical centre, VU University Amsterdam, Amsterdam, Netherlands; ⁶Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

Endpoint principaux :

- Tolérance : troubles gastro-intestinaux et hémorragie cérébrale ;
- AVC/infarctus cérébraux confirmés ou DC à 60 jours ;

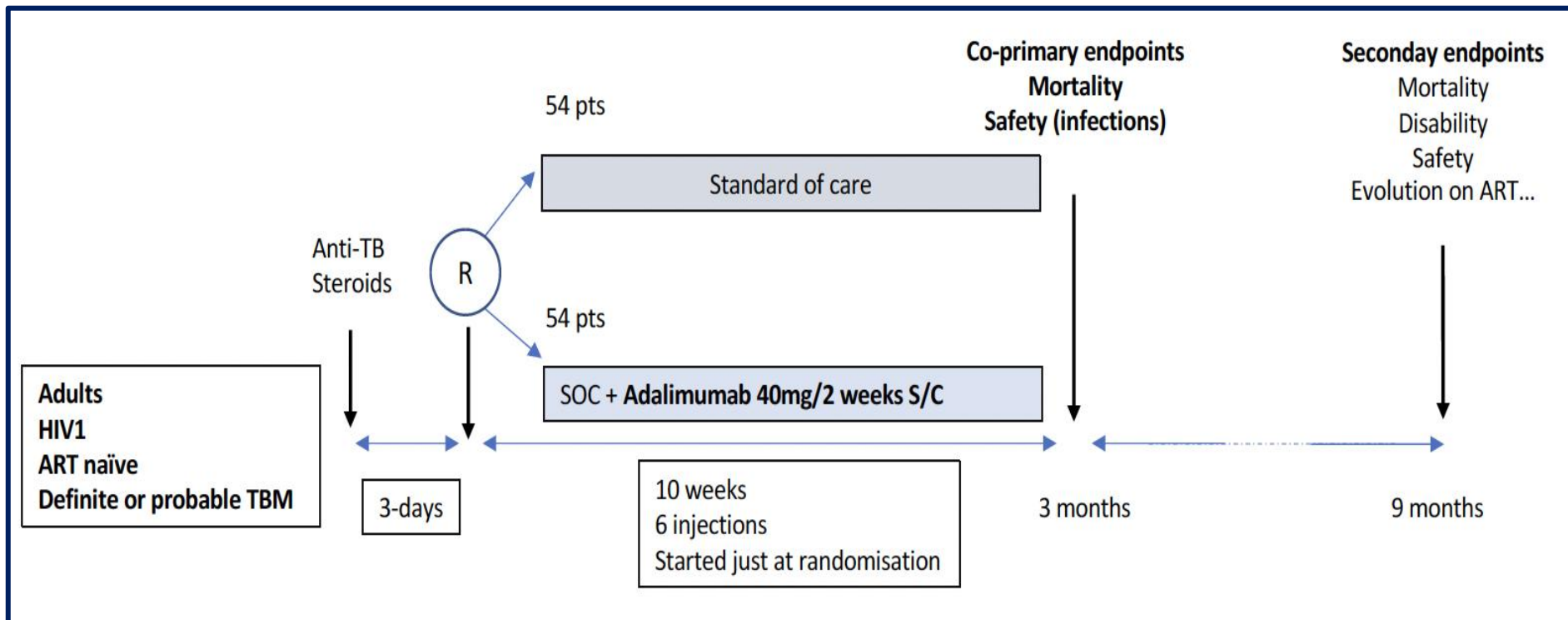
Table 2. Primary safety and efficacy outcomes by 60 days from randomisation in the intention-to-treat population.

	Placebo (n = 41)	Aspirin 81 mg (n = 39)	Aspirin 1000 mg (n = 40)	Absolute risk difference [%] (95% confidence interval)	Overall comparison P-value
Primary safety outcomes					
Gastro-intestinal bleeding or MRI-proven intracranial bleeding event*	5/36 (13.9%)	8/35 (22.9%)	8/40 (20.0%)	Aspirin 81 mg vs placebo: 9.0% (-9.3 to 26.9%) Aspirin 1000 mg vs placebo: 6.1% (-11.5 to 22.8%)	0.59
Gastro-intestinal bleeding event	5/38 (13.2%)	7/35 (20.0%)	8/40 (20.0%)	Aspirin 81 mg vs placebo: 6.8% (-10.5 to 24.4%) Aspirin 1000 mg vs placebo: 6.8% (-10.2 to 23.4%)	0.71
MRI-proven intracranial bleeding event	0/35 (0%)	1/32 (3.1%)	0/38 (0%)	Aspirin 81 mg vs placebo: 3.1% (-7.1 to 15.7%) Aspirin 1000 mg vs placebo: 0.0% (-9.9 to 9.2%)	0.30
Primary efficacy outcomes					
New MRI-proven brain infarction or death	11/38 (28.9%)	8/36 (22.2%)	6/38 (15.8%)	Aspirin 81 mg vs placebo: -6.7% (-25.7 to 13.1%) Aspirin 1000 mg vs placebo: -13.2% (-31.0 to 5.7%)	0.40
New MRI-proven brain infarction [†]	8/35 (22.9%)	2/30 (6.7%)	5/37 (13.5%)	Aspirin 81 mg vs placebo: -16.2% (-33.1 to 2.0%) Aspirin 1000 mg vs placebo: -9.3% (-27.2 to 8.7%)	0.18
Death	4/41 (9.8%)	6/39 (15.4%)	1/40 (2.5%)	Aspirin 81 mg vs placebo: 5.6% (-9.5 to 21.1%) Aspirin 1000 mg vs placebo: -7.3% (-20.2 to 4.7%)	0.14

Anti-TNF pour IRIS TBM

TIMPANI - ANRS 12404

Tnf Inhibitors to reduce Mortality in HIV-1 infected PAtients with tuberculosis meNingitis:
a phase II, multicenter, randomized clinical trial



- L'IRIS est fréquent (10-25%), rarement mortel, mais complique la prise en charge des patients infectés par le VIH
- La forme paradoxale semble de bon pronostic en général (sauf en cas de localisation neurologique centrale)
- La forme « démasquage » est par contre probablement en cause dans la mortalité précoce après mise sous TARV en PRLI
- **Le risque de survenue de l'IRIS ne doit pourtant absolument pas retarder l'introduction du TARV, qui réduit drastiquement la mortalité ;**
- Surveillance si **CD4 < 50/mm³**, en cas de pathologie disséminée (TB & MAC, cryptococcose, CMV)
- Le diagnostic et la prise en charge restent compliqués, notamment formes neurologiques/cérébrales
- Corticothérapie efficace ; Anti-TNF si échec

- Développer des moyens diagnostiques (réponse immune spécifique), élaborer des tests prédictifs (scores ?)
- Tester d'autres stratégies thérapeutiques alternatives aux corticoïdes (autres immuno-modulateurs ?)
- Tester de nouvelles stratégies préventives : corticoïdes ? Aspirine ou Anti-TNF dans les TBM ?
- Améliorer les connaissances de la physiopathologie:
 - Rôle des mécanismes de régulation, cellule NK, T reg ;
 - Rôle agents pathogènes, du VIH ;
 - Susceptibilité génétique ;



Merci pour votre attention