



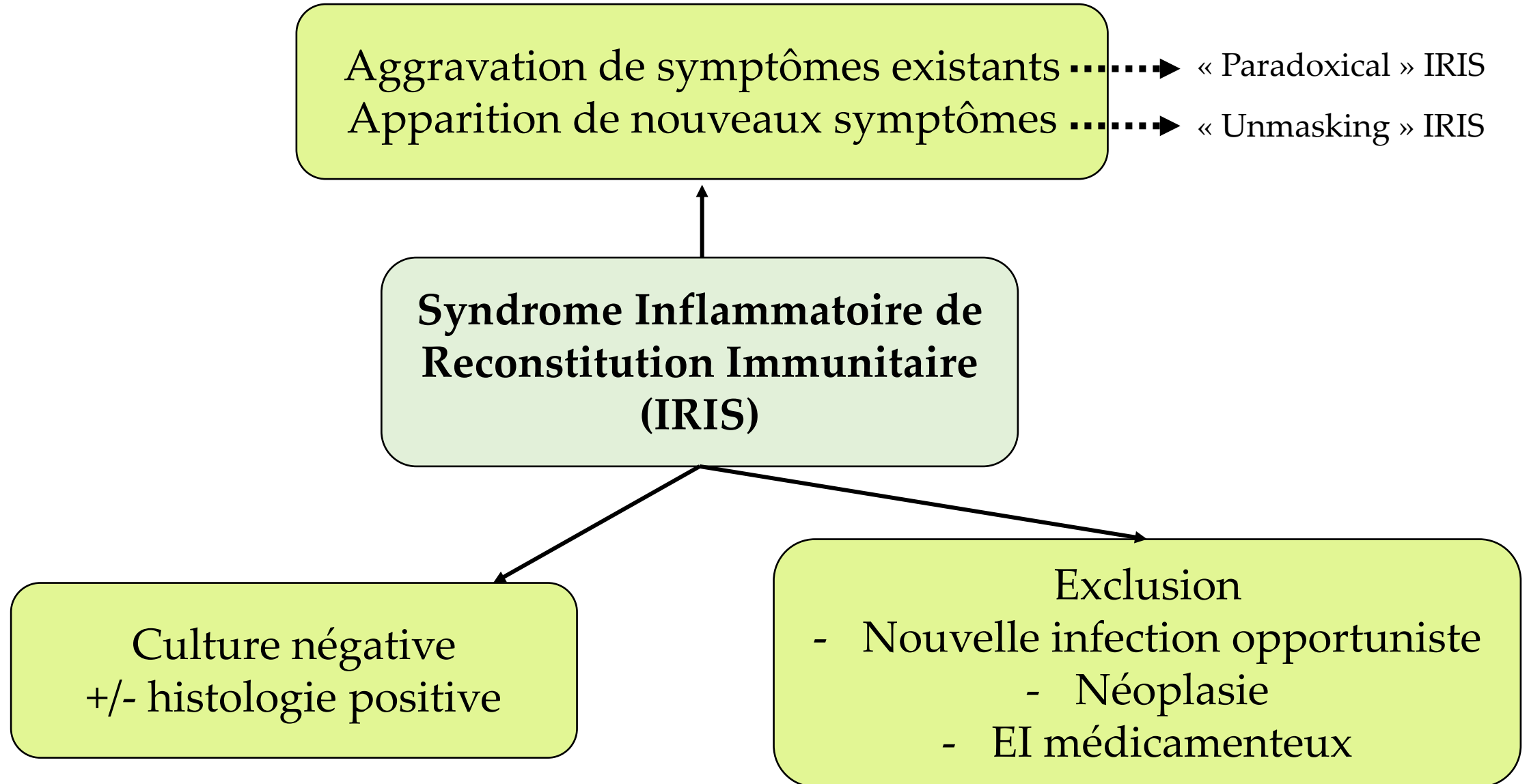
IRIS et infections fongiques invasives

Sarah Dellière

AHU Mycologie-Parasitologie

Saint-Louis, Paris

Introduction



Introduction

	« Paradoxical » IRIS	« Unmasking » IRIS
Diagnostic préalable à la reconstitution immunitaire	OUI	NON
Clinique	↑ symptômes ± nouvelles localisations	Apparition de symptômes exacerbés
Timing	Tardive (jusqu'à 12 mois)	Précoce (0-3 mois)

Epidémiologie

Cryptococcus spp.

Histoplasma spp.

Candida spp.

Pneumocystis jirovecii

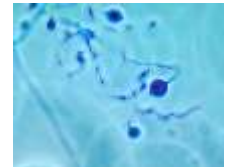
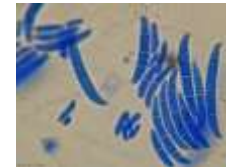
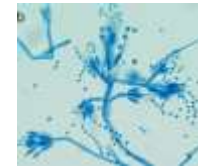
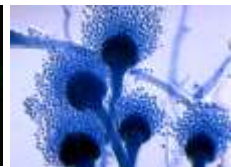
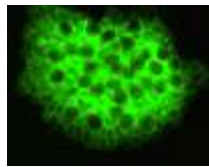
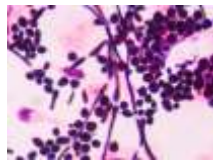
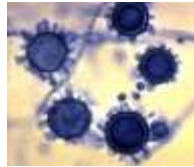
Aspergillus spp.

Talaromyces marneffeii

Fusarium sp.

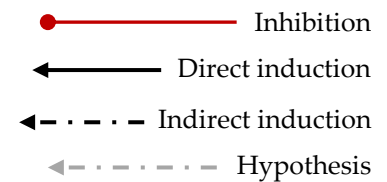
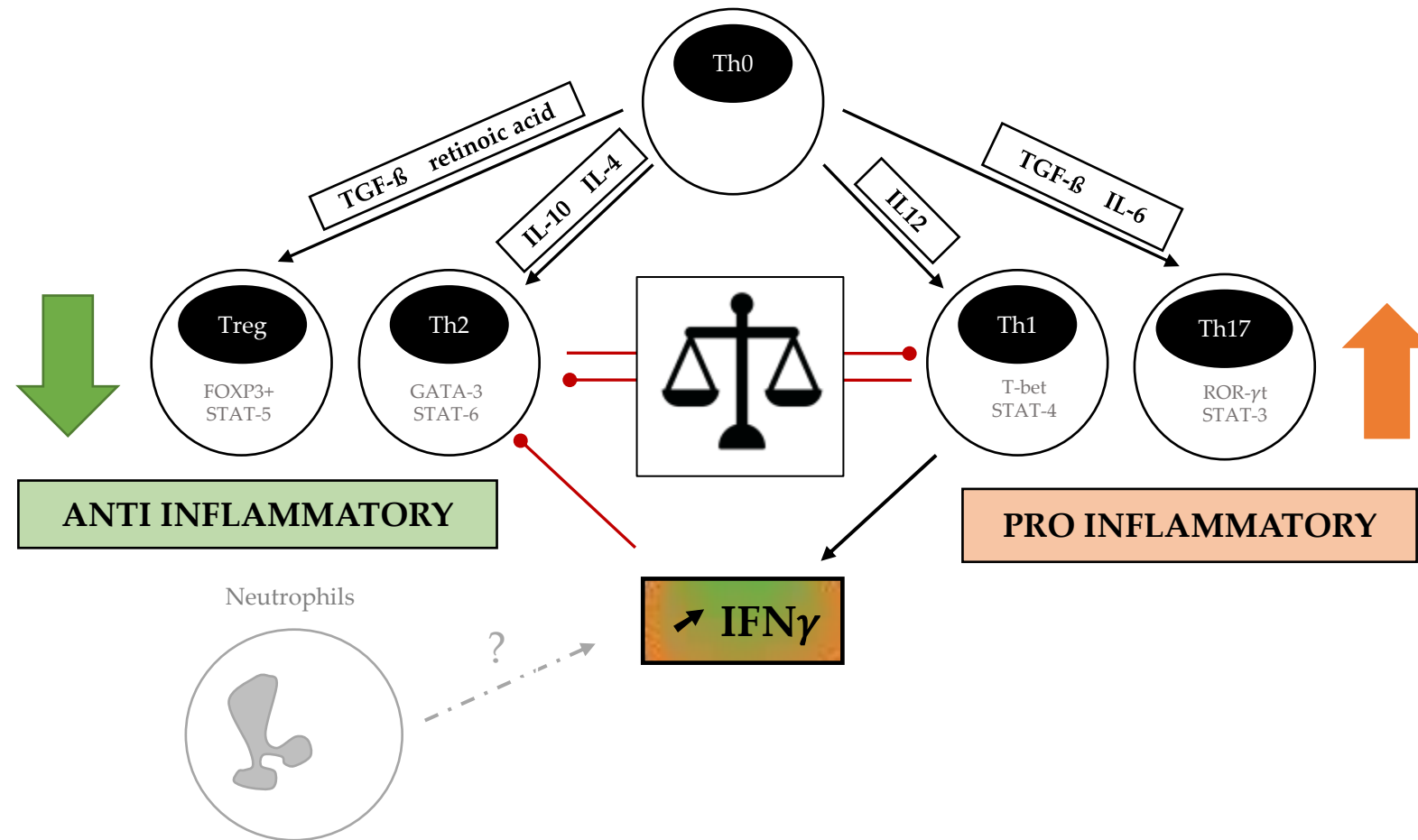
Sporothrix

Emergomyces africanus

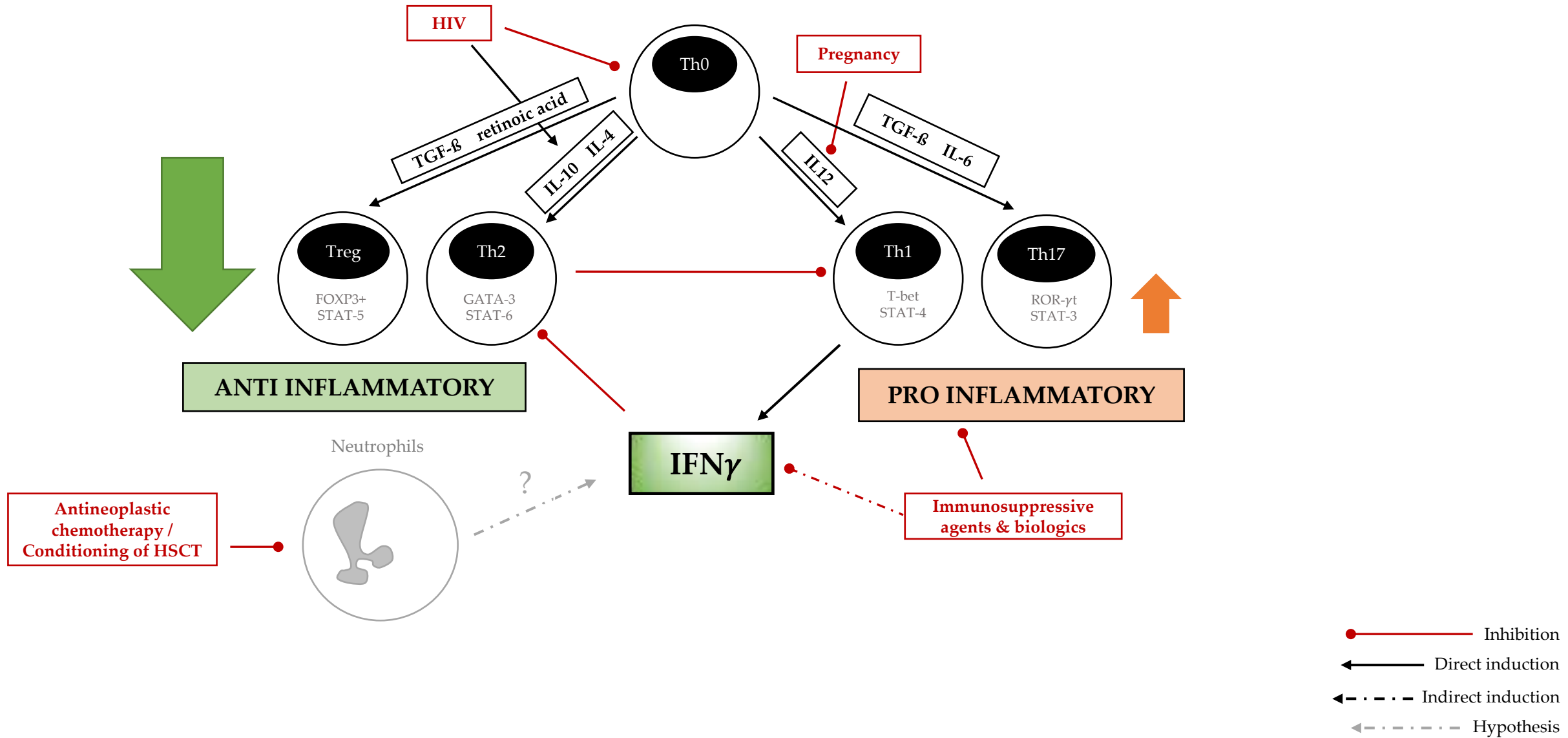


	<i>Cryptococcus spp.</i>	<i>Histoplasma spp.</i>	<i>Candida spp.</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	<i>Aspergillus spp.</i>	<i>Talaromyces marneffeii</i>	<i>Fusarium sp.</i>	<i>Sporothrix</i>	<i>Emergomyces africanus</i>
HIV	8-49%	11%		5-19%					
Transplanté	5-11%								
Hémopathie maligne			3-29%						
Grossesse									
Anti-TNF- α Corticoïdes		9%							

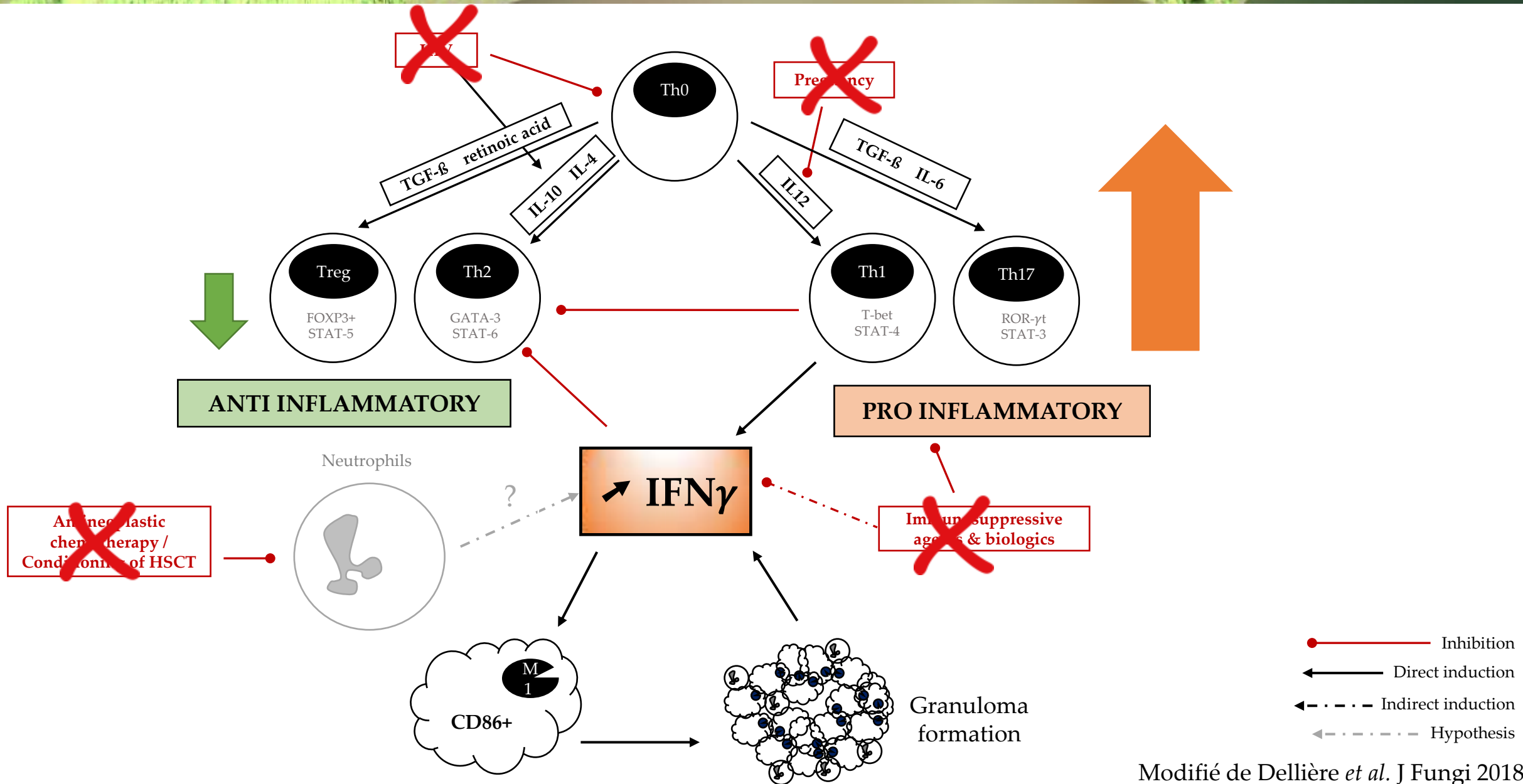
Physiopathologie



Physiopathologie



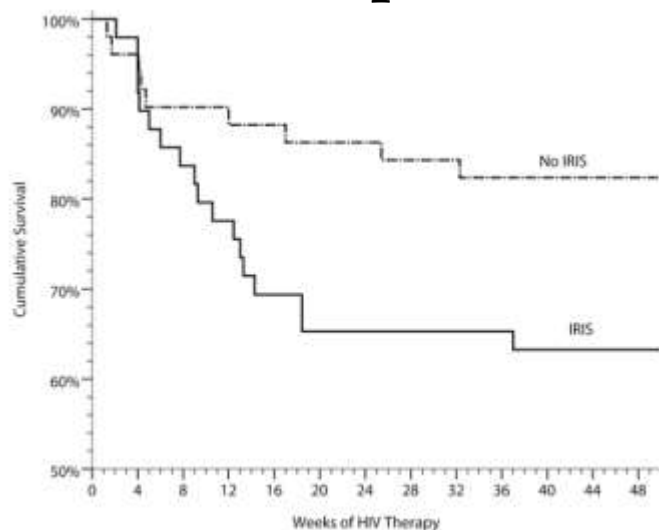
Physiopathologie



IRIS à cryptocoque du patient VIH



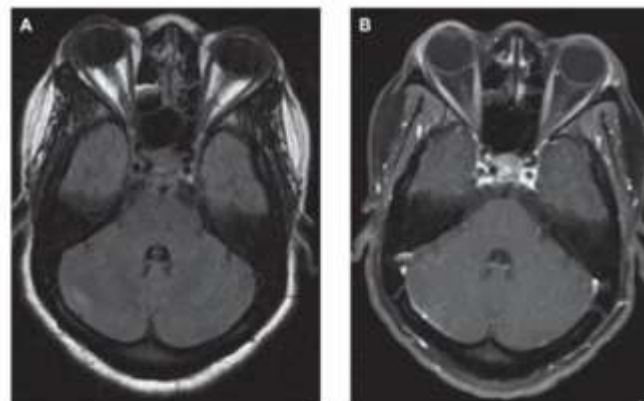
Clinique



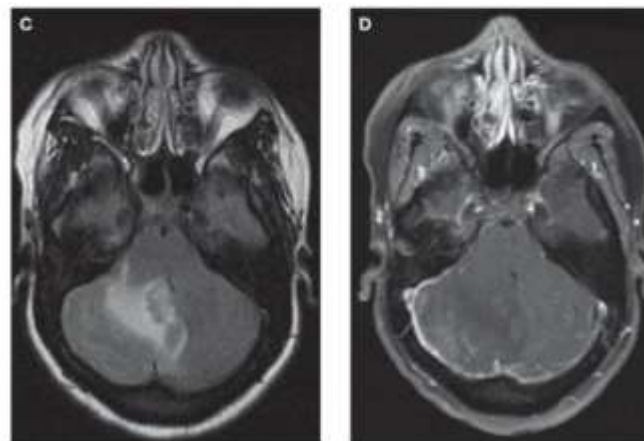
- Délai : jours-mois
- ↑ symptômes neuro ± nouvelles localisations (poumon, adénopathie, ...)

Imagerie

Avant



Après



Mycologie : IRIS or not IRIS ?

- Culture et charge fongique
- CrAg
- Monitoring du BDG dans le LCR

Diagnostic

Facteurs associés à la survenue d'IRIS à *Cryptococcus* spp. chez le patient VIH



**Diagnostic
Avant ARV**

Après ARV

Hôte

sang : ↓ CD4, ↓ IgM anti-GXM et BDG
↓ TNF- α , IFN γ , G-CSF, GM-CSF ↑ IL4
LCR : <25 cell/ μ L, ↓ TNF- α , IL6, IL8
protéines <50mg/dL

CD4 naifs/CD4 effecteurs >1.86
↓↓ CV ↑↑ CD4

Pathogène

↑ CrAg ↑ charge fongique (CFU/mL)
Fongémie

Traitement

Délai ATF-ARV < 4 semaines

Inhibiteur de protéase boosté
dolutegravir

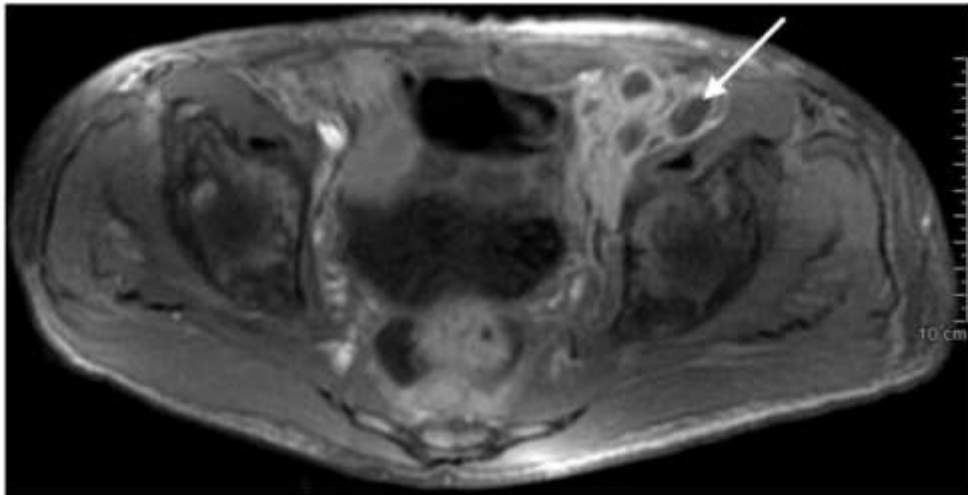
IRIS à Cryptocoque du patient transplanté



- 5-11% d'IRIS

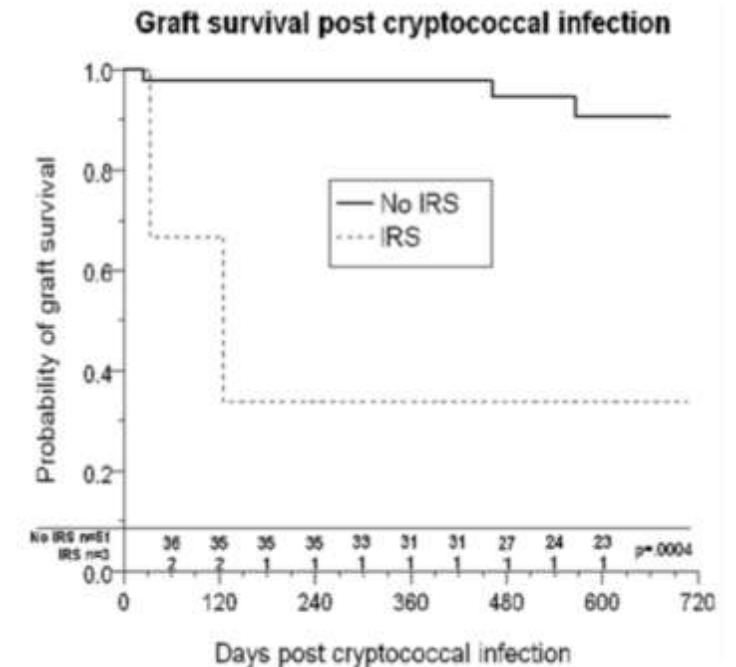
Facteurs de risque

- Cryptococcose disséminé (CNS +++)
- Inhibiteurs de calcineurine (tacrolimus)

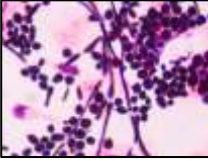


rejet chronique

(66% si IRIS versus 5.5% si Ø IRIS)

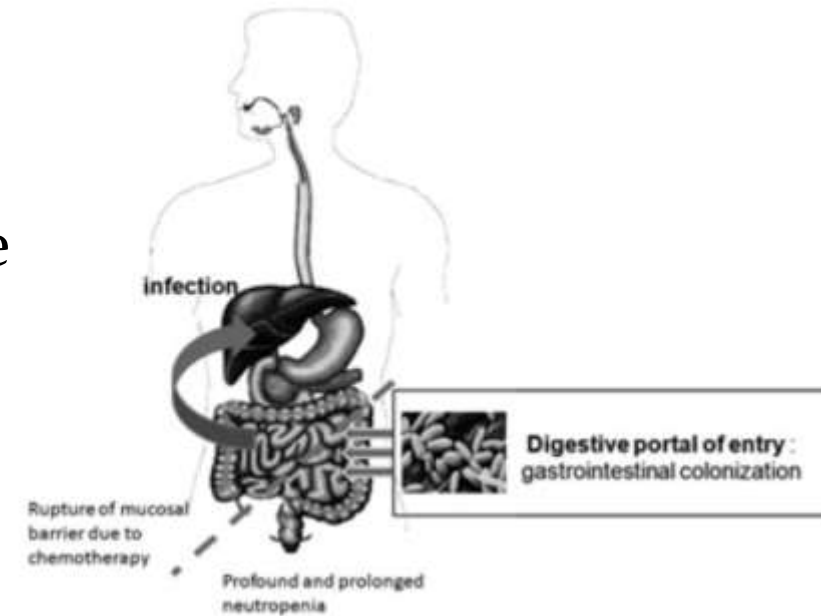


Candidose chronique disséminée



= candidose hépato-splénique

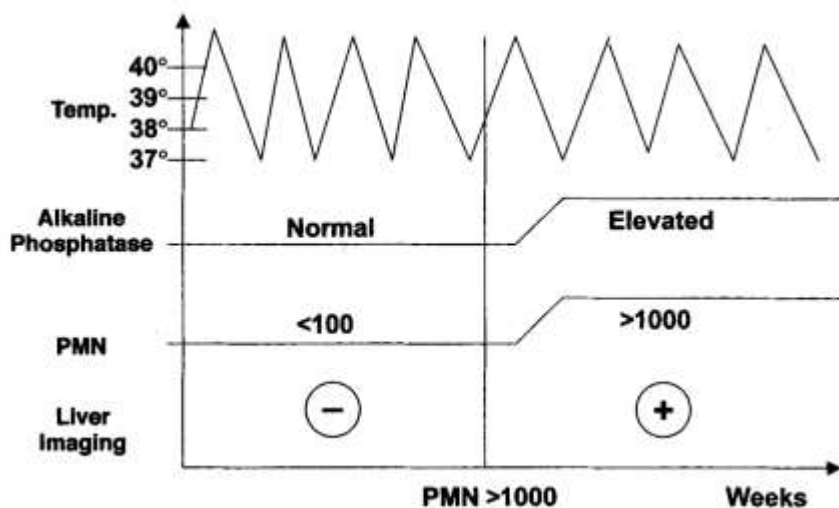
- **IRIS ?** Etude CANHPARI => Oui ☐
 - Lympho T *Candida*-spécifique avec IFN γ $\uparrow\uparrow$
 - Cytokine pro-inflammatoire ++
- Physiopath
 - Neutropénie prolongée + translocation digestive
- IRIS 2 semaines à 6 mois après $\uparrow$ PNN
- Incidence 3-29%



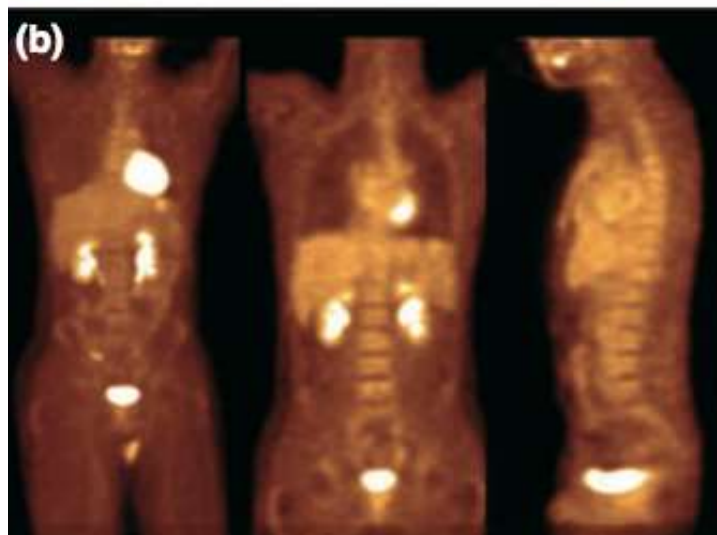
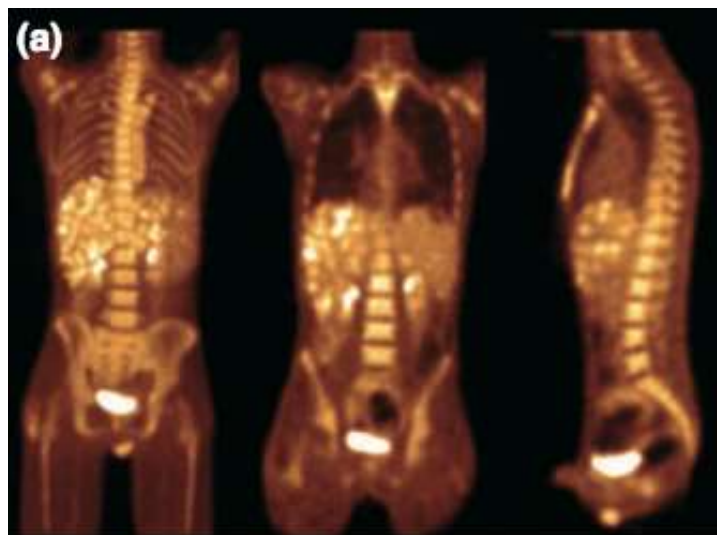
Diagnostic

Clinique

- Fièvre
- Douleur abdominale
- $\pm$ Hépatosplénomégalie



Imagerie



Mycologie



Hémocultures

- Positive <20%

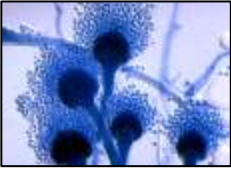
Biomarqueurs

- **Mananne/anti-mannane**
- β -D-glucan

Biopsie

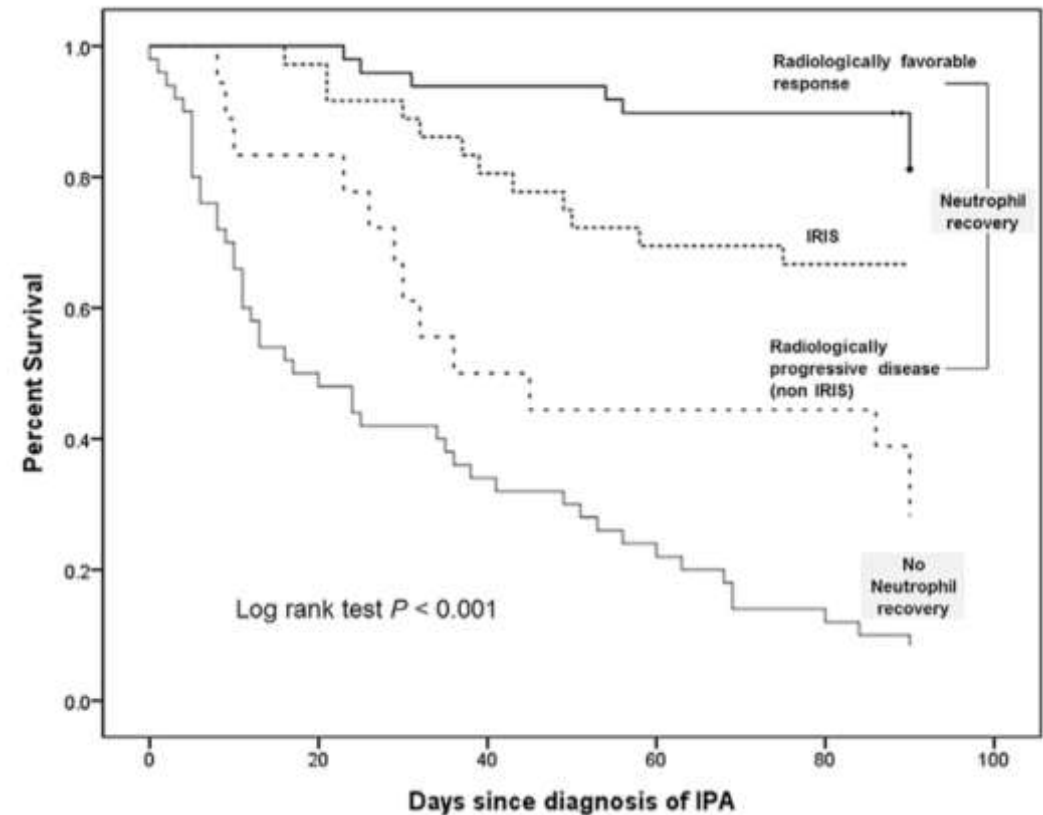
- Microabcès et granulome
- ED : levures <50%
- Culture négative

IRIS associé à *Aspergillus* en sortie d'aplasie



Clinique

- Délai : ~2 jours après PNN>500
- ↑ exacerbation des symptômes
- **Bon pronostic**

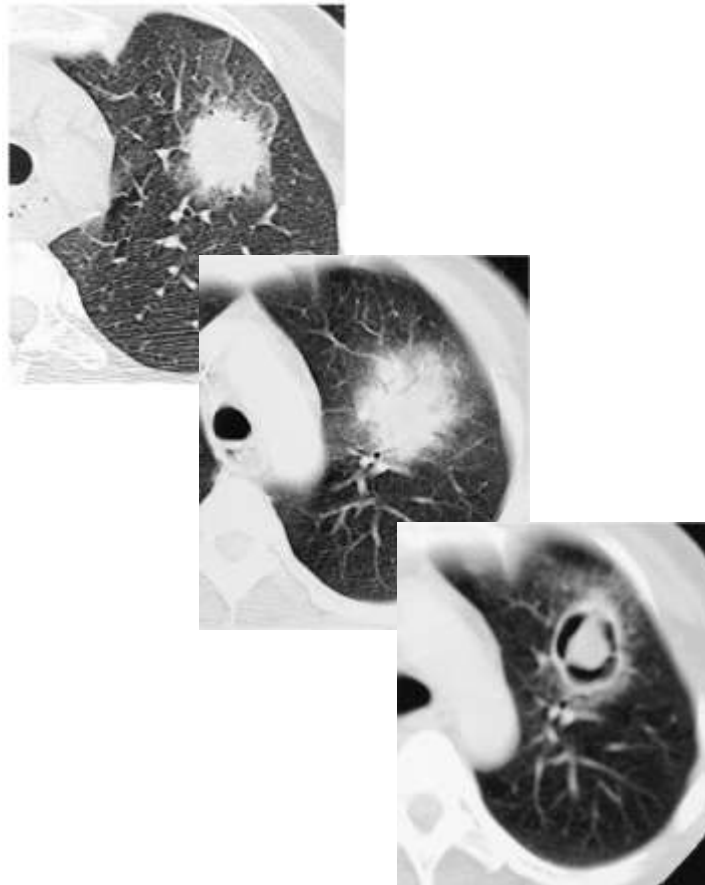


IRIS associé à *Aspergillus* en sortie d'aplasie

Clinique

- Délai : ~2 jours après PNN>500
- ↑ exacerbation des symptômes
- **Bon pronostic**

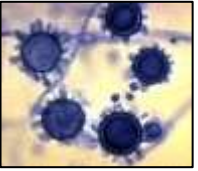
Imagerie



Mycologie

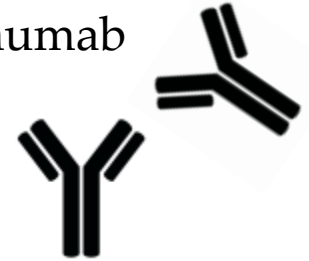
- ↓ galactomannane
- Culture négative

Anti-TNF α , histoplasmosse et IRIS



- Délai médian = 6 semaines
- Incidence ~9%
- Facteurs de risques
 - Infliximab >>> Etanercept
 - Corticoïdes associés
 - Charge fongique (antigène)

Infliximab
Adalimumab



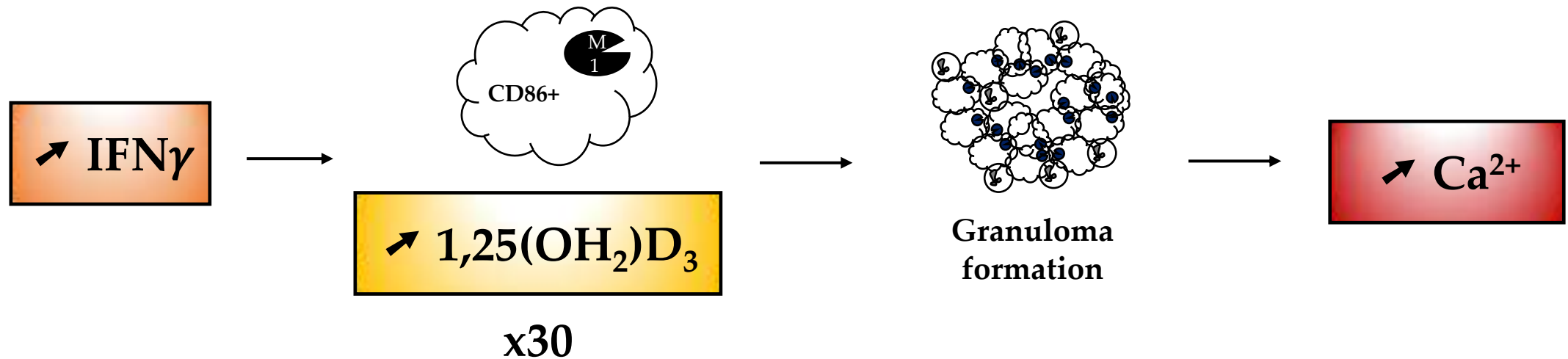
Etanercept





Diagnostic de l'IRIS : vers un marqueur biologique commun ?

- *Case reports* signalant des hypercalcémies...



Traitement

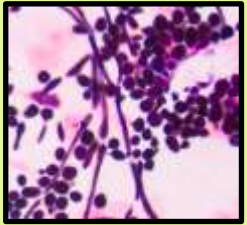
S'assurer de l'absence de rechute/progression de l'infection



- Retarder de 4-6 sem la restauration immunitaire
- Pas de traitement si IRIS modéré
- Corticoïdes (0.5-1 mg/kg/j 2-6 semaines)

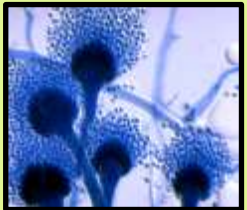
Cryptococcose

Perfect *et al.* CID 2010



- Poursuite du traitement antifongiques
- ⚠ utilisation de G-CSF
- Corticoïdes 3-7 jours si SDRA

CCD



- Antifongique 3-6 mois
- ⚠ utilisation de G-CSF
- Corticoïdes si signes cliniques > 15 jours après traitement antifongiques

Aspergillose



Appel à une amie : Fanny Lanternier / Blandine Rammaert

Place des immunomodulateurs ?

Utilisés avec succès dans certains IRIS cortico-resistant

- *Anti-TNF* : infliximab et adalimumab
- *Thalidomide*

Pas d'études randomisées

- *Statines* ? Immunomodulateur + effet antifongique... ?



Des axes de recherche ?

1. Un risque lié à la souche ou l'espèce de champignon ?

- Interaction directe de *C. neoformans* avec l'immunité adaptative ?
- Mélange de souche (20%) = ↑ stimulation immunitaire ?



2. Une susceptibilité génétique aux IRIS ?

- Polymorphisme génétique mis en évidence dans les gènes de cytokines pour des IRIS non-fongiques



3. Désordres auto-immuns sous-jacent ?

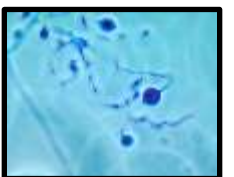
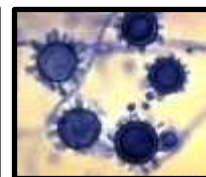
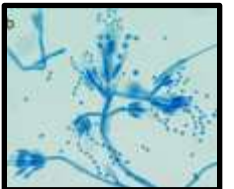
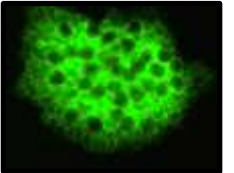
- Dommages tissulaires liés à l'infection opportuniste favorisent les phénomènes auto-immuns ?





Take home message

- Tous les champignons peuvent donner un IRIS
- Probablement sous-diagnostiqué
- $\uparrow$ Th1 $\rightarrow$ $\uparrow$ IFN γ $\rightarrow$ granulome
- Exacerbation et/ou apparition de nouveaux symptômes
- Mycologie
 - Direct $\pm$ positif
 - Culture négative
 - Biomarqueurs fongique $\downarrow$
- Poursuite antifongique $\pm$ *corticoïdes*





Merci pour votre attention

