

Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immune : diagnostic et prise en charge

Guillaume Breton

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

guillaume.breton@psl.aphp.fr

La reconstitution immunitaire peut être pathologique: IRIS

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

- « redécouverte » phénomène ancien (lèpre, aggravation paradoxale tuberculose...)
- plusieurs présentations au cours VIH:
 - aggravation paradoxale d'une infection préalablement traitée
 - infection latente démasquée (unmasking) par ART
 - maladies auto-immunes 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 et atypiques

3. Manifestations cliniques non expliquées par:

- infection nouvellement acquise
- effet secondaire des traitements
- résistance, inobservance ou une autre cause

Diagnostic difficile, souvent rétrospectif

Nécessité outils diagnostiques mais développement incertain

Critères diagnostiques IRIS (French, AIDS 2004)

CRITERES MAJEURS (2 majeurs ou 1 majeur A + 2 mineurs)

A-Présentation atypique d'une pathologie opportuniste ou tumorale chez des patients répondant au traitement antirétroviral.

-Maladie localisée

-Réaction inflammatoire exagérée

-Réponse inflammatoire atypique dans les tissus

-Progression de l'atteinte d'un organe ou augmentation de taille de lésions pré-existante après une amélioration initiale sous traitement spécifique avant le début du traitement antirétroviral et après exclusion d'une toxicité médicamenteuse ou d'un autre diagnostic

B-Diminution de la charge virale VIH $> 1 \log_{10}$ copies/mL

CRITERES MINEURS

-Augmentation des lymphocytes CD4 après traitement antirétroviral

-Augmentation de la réponse immunitaire spécifique (ex: IDR)

-Résolution spontanée sans traitement spécifique avec poursuite du traitement antirétroviral et anti-infectieux

Critères INSHI (Meintjes *Lancet Infect Dis* 2008)

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

- Diagnostic de tuberculose et réponse initiale au traitement anti-BK (sauf si ART introduit <2 sem)
- Critères cliniques (manifestations nouvelles ou s'aggravant dans les 3 mois suivant l'initiation de ART) : au moins 1 critère majeur ou 2 critères mineurs
 - critères majeurs: apparition ou aggravation
 - atteinte tissulaire focalisée (adénopathie, arthrite)
 - signes radiologiques évocateur TB
 - 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, hépato-splénomégalie.
- Exclusion des explications alternatives si possible.
 - échec traitement anti-BK avec résistance documentée
 - mauvaise adhérence au traitement anti-BK
 - autre IO ou cancer
 - Toxicité médicamenteuse
- IRIS probable si explication alternatives non exclues, confirmé si évolution favorable sans changement de traitement anti BK ou ART

Définition Unmasking TB associated IRIS:

- diagnostic TB dans les 3 mois après mise sous ART + présentation inflammatoire atypique ou aggravation après mise sous antituberculeux

Validation critères INSHI Tuberculose, études prospectives

- **IRIS-TB** (Haddow, AIDS 2010):
 - 102 TB-VIH, Afrique du Sud, 18 IRIS (18%)
 - Se INSHI: 72%
 - Sp INSHI: 93%
- **IRIS-TB** (Manoshuti, AIDS 2009):
 - 126 TB-VIH, Thaïlande, 22 IRIS (18%)
 - Se INSHI: 91% (IC_{95%} 72-98%)
 - Sp INSHI: 99% (IC_{95%} 93-99,5%)
- **Unmasking IRIS-TB** (Haddow, AIDS 2010)
 - 396 VIH non traité pour TB, Afrique du Sud, 19 IRIS (4.7%)
 - Se INSHI: 63%
 - Sp INSHI: 100%

Critères INSHI seront maintenant utilisés pour toutes les études internationales cliniques, thérapeutiques ou physiopathologiques, classification cas confirmé/cas probable est rarement disponible...

Incidence IRIS-TB

- Forme paradoxale:
 - Étude rétrospectives (Breton in Tuberculosis, Zumla and Schaaf, 2009)
 - Europe, USA: 21% (8-45%), n=648 pts (12 études)
 - Inde, Thaïlande, Afrique du Sud: 10% (7-13%), n=597 pts (4 études), 32% si ARV précoce
 - Etudes prospectives
 - France: 33%, n=70 (Lortholary, ICCAC 2010)
 - Cambodge: 24%, n=661 et 33% si tt précoce (Blanc, IAS 2010)
 - Thaïlande: 18%, n=126 pts (Manoshuti, AIDS 2009)
 - Tanzanie: 0%, n=70 pts (Shao, AIDS Hum Retro 2009)
 - Afrique du Sud: 18% n=102 pts (Haddow, AIDS 2010); 7%, n=298 pts (Peppers, IAS 2009)
 - Monde: 8% n=806 pts (Havlir, CROI 2011)
- Forme « unmasking »:
 - Europe, USA: 1%, n=17142 (Girardi, CID 2005)
 - Pays forte endémie TB: 6%, n=3151 pts (Bonnet, AIDS 2006); 4.7%, n=396 pts (Haddow, AIDS 2010)

Diagnostic de l'IRIS: éviter les excès !

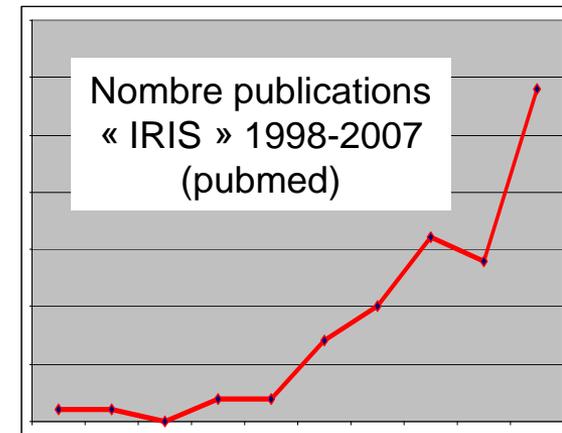
→ investigations excessives, invasives et illimitées pour rechercher tous les diagnostics différentiels.

→ considérer que tous les pathologies survenant après début de ART sont des IRIS

- IRIS vs autres diagnostics après début

ART en Afrique du Sud (Haddow CID 2009, AIDS 2010, Peppers IAS 2009)

- 102 pts VIH-TB, 74 événements cliniques:
 - **18 (24%) IRIS-TB**
- 298 pts VIH-TB, 117 « détérioration clinique »:
 - **22 (18%) IRIS-TB**
 - 30 nouvelles infections opportunistes
 - 10 MDR-TB
 - Le reste (n=55) d'autres diagnostics...
- 498 pts débutant ART, 14% TB, 3% Cn: 620 événements:
 - **6% IRIS**



IRIS-TB, aspects cliniques

(Breton in Tuberculosis, Zumla and Schaaf, 2008)

- Délai : 21 jours après ART (2-310 j)
- Manifestations cliniques: n=201 patients (revue littérature)
 - Adénopathies: 63%
 - Fièvre > 39% (sous évaluation +++)
 - Infiltrat pulmonaire, pleurésie: 27%
 - Manifestations diverses:
 - ascite, granulomes tube digestif, abcès rate, foie, psoas, spondylodiscite tuberculome intracranien, méningite HTIC, milliaire rénale, hypercalcémie.
 - Manifestations graves: 10%
- microbiologie: parfois BAAR examen direct, culture négative
- CD4: initial 51/mm³ (8-220); IRIS 205/mm³ (5-420)
- ARN-VIH: indétectable ou faible



IRIS-TB, aspects cliniques

- Étude rétrospective 34 pts IRIS-TB 1996-2008 (Breton, JN1 2009)
- Délai médian survenue IRIS: 10 jours (IQR 5-26 jours)
- Manifestations cliniques:
 - Fièvre: 88%
 - Apparition ou aggravation adénopathies : 65%
 - Atteinte pulmonaire (milliaire, pleurésie, compression bronche): 23%
 - Atteinte digestive (abcès rate, foie, ascite, iléite, pancréatite) : 21%
 - Atteinte musculo-squelettique (abcès psoas, arthrite) : 18%
 - Tuberculome intracranien: 6%
 - 14 IRIS graves: tuberculomes intra-cranien, rupture splénique, détresse respiratoire, maladie thrombo-embolique, insuffisance rénale aiguë, pancréatite, péricardite, adénopathies compressives...

Tuberculose résistante et IRIS (Meintjes, CID 2009)

- 89 suspicions d'IRIS avec culture lors IRIS:
- Culture positive pour 17 cas (20%): 8 MDR, 1 INH R, 1 RIF R et 7 souches sensibles.
- 10% suspicion d'IRIS ont une TB RIF-R non suspectée compte tenu de l'amélioration clinique initiale.

Facteurs prédictifs d'IRIS-TB

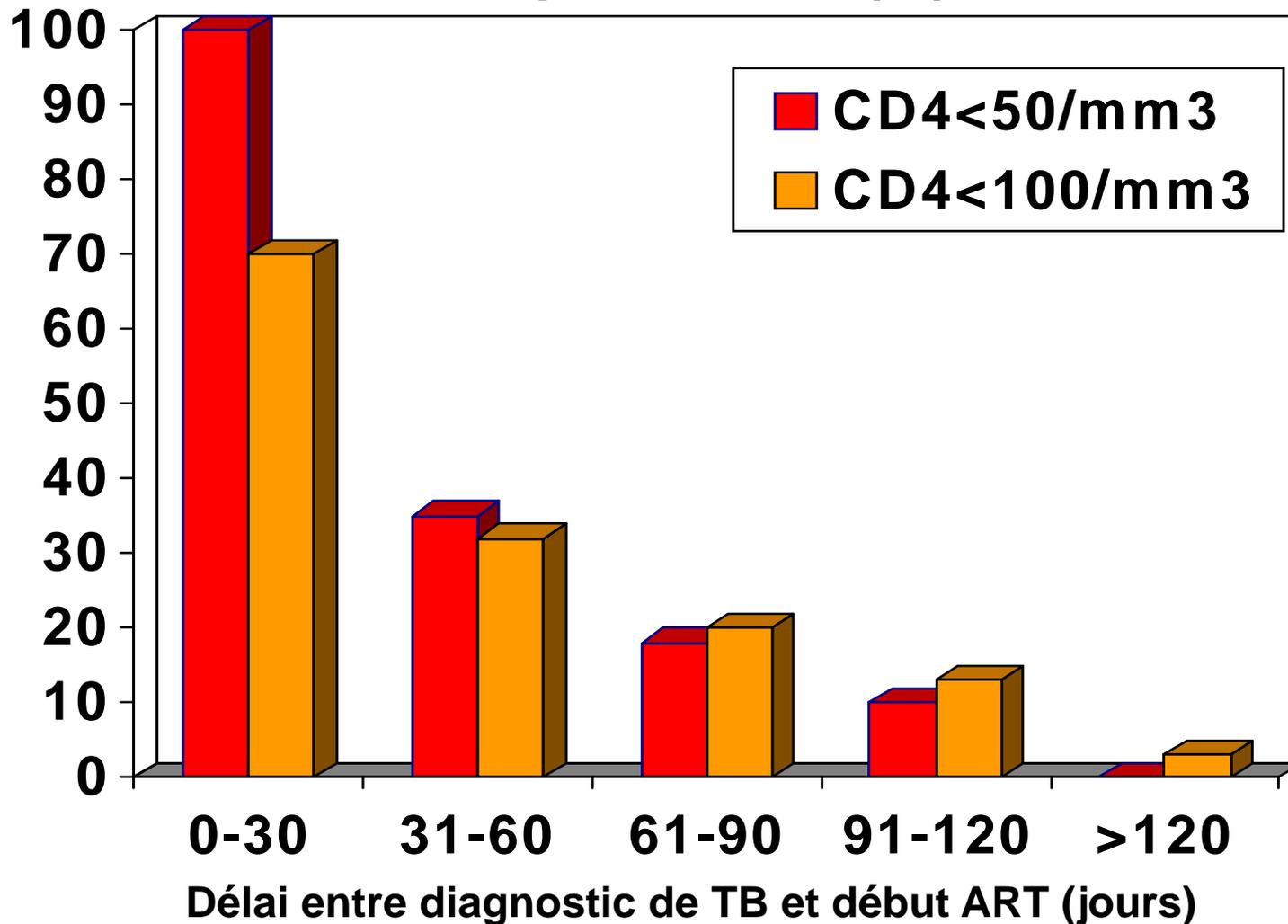
	Paramètre étudié	IRIS+	IRIS -	p
N=27 Narita 1998	IDR tuberculine	IDR+ (n=11 pts) → incidence IRIS 70% IDR – (n=16 pts)) → incidence IRIS 11%		
N=160 Lawn, 2007	CD4 (/mm³) Délai introduction ART	31 40 jours	74 117 jours	0.003 <0.001
N=126 Manoshuti, 2009	Age >35 ans CD4<50/mm ³ TB extra-pulmonaire	OR 2,90 (0,99-8,5) OR 1,39 (0,05-199) OR 8,63 (1,99-37,5)		0,052 ns 0,004
N=33 Méningite TB Marais, 2011	LCR: PNN/mm³ Glucose LCR/sang Culture LCR + J0 Culture LCR + J14	50 (14-94) 0.24 (0.15-0.30) 93% 50%	2 (0-31) 0.45 (0.29-0.60) 32% 0%	0.007 0.004 <0.001 <0.001
N=661 Camélia 2010	Délai introduction ART	<2 sem: IRIS=33% >8 sem: IRIS=15%		<0.001
N=806 Stride 2011	Délai introduction ART ARN-VIH élevé	<2 sem vs >8 sem IRIS 11% vs 5% HR 2.5 (1.4-4.2) HR 1.8 (1.2-2.7)		0.009 0.001 0.007
N=429 Sapit 2011	Délai introduction ART si CD4<50/mm³ Si CD4>50/mm³	< 2 sem (med 8 j) vs > 8 sem (med 95 j) IRIS= 46.8% pa vs 9.9% pa IRIS= 15.8%pa vs IRIS= 7.2% pa		0.01 0.02

Facteurs prédictifs d'IRIS au cours tuberculose

(Lawn, AIDS 2007)

Étude rétrospective, 160 pts TB+VIH+, CD4: 68/mm³, délai ART: 105 jours

Fréquence IRIS (%)



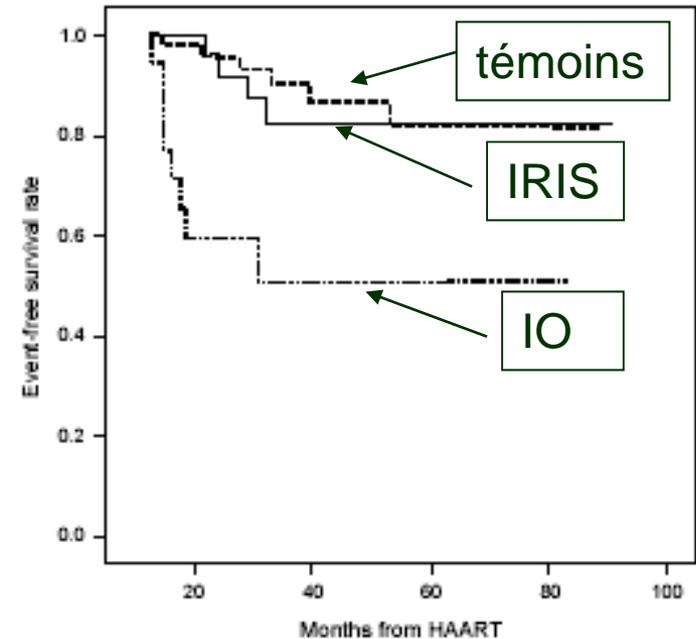
Facteurs associés IRIS-TB

	délai	IRIS +	IRIS -	p
N=27 TB Narita 1998	Conversion IDR 6/7 pts lors de l'IRIS			
N=37 TB Breton, 2004	Lors IRIS	CD4 +99 CD4% +11 CD4/8 +0.19 HIV-RNA -2.97	CD4 +35 CD4% +2 CD4/8 +0.02 HIV-RNA -2.63	0.07 <0.001 <0.001 0.07
N=55 TB Michalidis, 2005	3 mois	CD4 x1.5	CD4 x0.7	0.046
N=167 TB Manosuthi, 2005	3 mois	CD4 +72 HIV-RNA -3.9	CD4 +83 HIV-RNA -3.8	0.979 0.449
N=180 TB,MAC,Cn Shelburne, 2005	3 mois	CD4 +43 HIV-RNA -2.11	CD4 +14 HIV-RNA -1.37	0.102 <0.001
N=160 TB Lawn, 2007	4 mois	CD4 +83 HIV-RNA -3.9	CD4 +88 HIV-RNA -3.8	0.97 0.47
N=47 unmasking TB Valin, 2010	Lors unmasking IRIS	Augmentation CD4 +7% vs +2% Baisse HIV-RNA > 3 log: 73% vs 27%		<0.001 0.02
N=126 TB Manosuthi, 2009	3 mois	baisse HIV-RNA > 4 log OR 2.3 (0,8-6,3) augmentation CD4 > 105/mm3 OR 2,02 (0.78-5,3)		p=ns p=ns

Pronostic IRIS

- Étude rétrospective Séoul, 1998-2004, tous patient VIH+, ART et suivi > 1 an (Park, AIDS 2006)
- N=387 patients
 - groupe IO: n=18
 - groupe IRIS: n=27
 - groupe témoins appariés 2/1 (age, sexe, stade Sida, nadir CD4)

Événements SIDA et décès



Évolution CD4 VIH-TB

(Kumarasamy, IAS 2009)

Médiane CD4 après ART	IRIS N=95	Non IRIS N=1636	p
6 mois	315	291	0,03
12 mois	309	338	0,04
24 mois	411	349	0,04

Mortalité attribuable à l'IRIS-TB

- Mortalité attribuable IRIS-TB semble faible sauf en cas d'atteinte neurologiques:
 - Revue littérature: n=0/86 pts (Lawn, 2005); n=2/201pts (Breton, 2008); French: +/- 1% (CID 2009)
 - Stride: n=0/65 pts (Havlir, CROI 2011)
 - Camélia: n=5/158 pts (Blanc, IAS 2010)
 - Mortalité élevée dans les atteintes neurologiques n=7/23 pts (30%) malgré traitement par corticoïde (Peppers, CID 2009)

- 569 pts débutant ART (Castelnuovo, CID 2009)
 - CD4=98/mm³, 14% TB, 3% C neoformans
- 80 décès (14%) après 12 mois de ART
 - 86% liés au VIH
 - 25% IO du SNC
 - 20% Tuberculose
 - **7% (n=4) IRIS**
 - 4% toxicité ART
 - 10% autre

4 unmasking IRIS: 3 atteintes SNC, 2TB, 1 Crypto, 1 « masse intracérébrale»

Traitement IRIS-TB: recommandations

Recommandations thérapeutiques (MMWR, 2009)

- 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)

Attention CT si HVB, CMV, anguillulose: risque de réactivation

Corticothérapie IRIS-TB non grave, étude randomisée contre placebo

(Meintjes, AIDS 2010)

- prednisone 1,5 mg/kg/j pdt 14 jrs puis 0,75 mg/kg/j pdt 14 jrs puis arrêt, vs placebo.

	Placebo (n=54)	Prednisone (n=55)	p
Durée cumulée hospitalisation, procédure invasive (jours)	3(0-9)	0 (0-3)	0,046
Amélioration clinique S2	39%	76%	0,001
S4	56%	80%	0,03
S8, S12	nd	nd	ns
Amélioration radiologique S2	27%	40%	0,002
S4	45%	72%	0,02
S8-S12	nd	nd	ns
Décès	4%	5%	0,65
Effets secondaire CT	5%	15%	0.11
infections	31%	49%	0.05
Infections sévères	7%	4%	0,40
Rechute à l'arrêt corticoïdes	-	20%	-

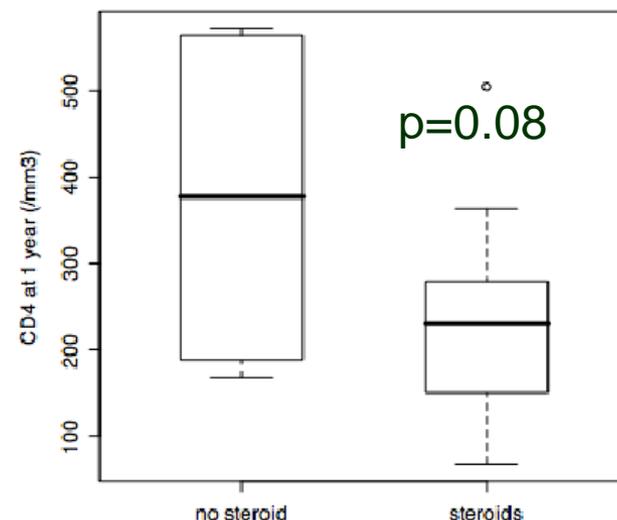
Traitement IRIS-TB et immuno- reconstitution à 1 an (Breton, JINI 2009)

	abstention (n=13)	corticoïde (n=17)	Interruption ART (n=14)	p
Évolution favorable	12/13 (92%)	16/17 (94%)	12/14 (86%)	0.81
Durée symptômes d'IRIS (jours)	17 (13-60)	2 (1-30)	9,5 (2-25)	0,016
Rechute	0	5 (29%)	6 (43%)	0,022

Rechute après ré-introduction ART:

sans CT associé: 5/8 (63%)

avec CT associée: 1/9 (11%) (p=0.09)



Traitement IRIS-TB, quelle place corticoïdes ?

- CT recommandés (non validés) dans formes graves (atteinte neuro et SDRA) (MMWR 2009)
- CT validés pour IRIS non graves (adénopathies, pleurésie) pour réduire durée hospitalisation et procédures invasives (Meintjes, 2010)
- CT largement utilisés mais intérêt discutable compte tenu de:
 - faible mortalité IRIS en dehors atteintes neurologiques
 - l'évolution (lentement) favorable sans traitement
 - des risques associés à la corticothérapie (infections, effets secondaires)
 - des rechutes à l'arrêt corticothérapie
- Le traitement doit être adapté à chaque situation clinique tenant compte de:
 - probabilité du diagnostic d'IRIS
 - gravité de l'IRIS
 - profondeur immunodépression
 - association à autre(s) infections opportunistes, co-infection VHB
 - compréhension du patient et disponibilités médicales
- En pratique, en attendant autres études
 - L'abstention thérapeutique doit être privilégiée
 - Dans formes menaçant le pronostic vital: CT doivent être utilisés et l'interruption des ART peut être envisagée.
 - En dehors des formes graves, la place des CT n'est toujours pas définie.

Nécessité classification gravité des IRIS-TB

- Forte disparité fréquence IRIS-TB dans études récentes non uniquement expliquée par CD4 et délai introduction ART.
- En caricaturant: presque tous les patients font un IRIS +/- symptomatique qui n'est diagnostiqué que si les cliniciens sont sensibilisés !
- Définir des critères de gravité et/ou des facteurs de risque d'évolution vers un IRIS grave permettant différencier:
 - IRIS graves nécessitant une intervention thérapeutique
 - IRIS minimales d'évolution spontanément favorable
 - IRIS modérés où des études traitement contre placebo seront justifiées
- Définir des facteurs de risque d'IRIS grave, pré requis pour évaluer traitements préventifs pour les pts à haut risque:
 - Ex: atteintes neurologiques avec culture LCR+ ?

Traitement préventif

- IRIS paradoxal
 - Il ne faut pas retarder ART >2 sem (vs >8-12 sem)
 - diminution fréquence d'IRIS mais au dépend d'une surmortalité en particulier si $CD4 < 50/mm^3$ (Blanc, IAS 2010, Havlir et Abdool-Karim CROI 2011)
 - Mais le traitement immédiat n'est pas justifié
 - TT immédiat vs >8 sem méningite TB: pas différence mortalité mais plus effets secondaires (IRIS non évalué) (Torok, ICAAC 2009).
 - méningite TB: risque d'IRIS corrélé quantité d'agent infectieux à J0 et J14. Justifie traitement anti-TB efficace avant introduction ART, durée non précisé: 2-4 semaines ? (Marais, CROI 2011)
 - Autres stratégies:
 - Corticoïde mais 42% IRIS méningites TB traitées par CT lors introduction ART !! (Marais, CROI 2011) et pas de bénéfice dans étude IRIS non TB (Grant, CROI 2009)
 - Anti CCR5 (pb interaction avec Rifampicine)
- Unmasking IRIS
 - Dépister et traiter TB pauci-symptomatique
 - En cours d'évaluation (ANRS-Temprano): traitement TB latente

IRIS-TB Conclusions:

- Fréquent: 20% si tuberculose révélatrice VIH
- Progrès diagnostic: critères INSHI
- Diagnostic difficile → prise en charge complexe
- Rarement grave sauf atteinte neurologique
- Corticothérapie utile formes graves... (mais délétère si erreur diagnostique!)

➔ Nécessité amélioration définition et FdR IRIS grave ou à risque de complications

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

- retard ART dont le bénéfice/mortalité est clair si $CD4 < 50-100/mm^3$
- corticothérapie.... pas toujours nécessaire