

Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immune (IRIS) au cours de la tuberculose

Guillaume Breton

Service de Médecine Interne

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

guillaume.breton@psl.aphp.fr

Les ARV permettent une reconstitution immune

- Reconstitution quantitative CD4 mémoires puis naïves
- Reconstitution qualitative CD4
 - augmentation répertoire T et capacité production cytokine Th1
 - diminution de l'hyperactivation du système immunitaire
 - Réapparition immunité spécifique antigène environnement, infection opportuniste
- Diminution incidence infection opportuniste et mortalité

La reconstitution immune est un phénomène à long terme:

- Persistance d'un sur-risque malgré contrôle virologique:
 - Zona, pneumopathie pneumocoque
 - lymphomes, néoplasie

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, 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 développement outils diagnostiques

Etiologies et incidence des IRIS

Fréquence d'IRIS	Agents infectieux	incidence
fréquent	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium complex</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> Cytomégalovirus	8-45% 3,5% si CD4<100/mm3 8-31% 18-62%
Peu fréquent	<i>Mycobacterium leprae</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> JC virus	nd 5-19% nd 16%
rare	Herpès virus, papilloma virus Hépatite virales B et C Leishmaniose, sarcoïdose, thyroïdite	Case report
discuté	HIV, BK virus, HTLV, EBV, <i>Aspergillus f</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	Case report

Cohorte patients débutant ART:

Incidence IRIS 15% (10-25%), n=944 (3 études)

Incidence neuro IRIS 0,9% n=461 (1 étude)

Incidence IRIS-TB

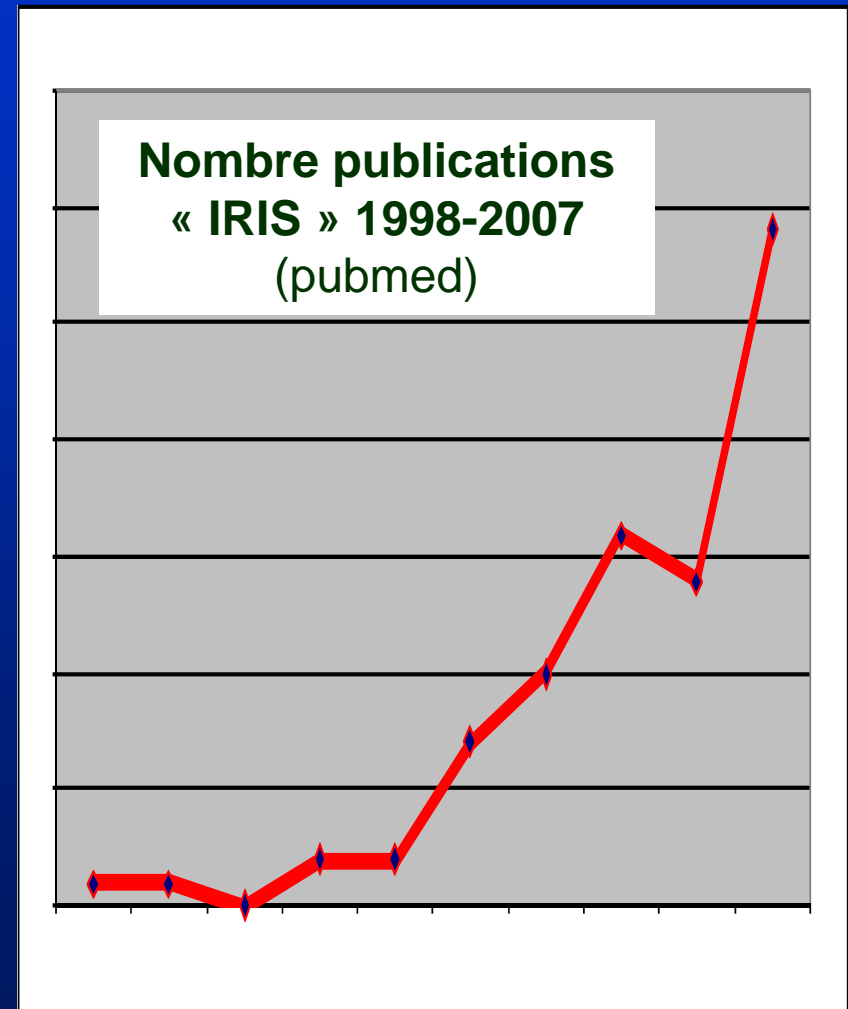
- **Forme paradoxale:**
 - **Étude rétrospectives** (Breton in Tuberculosis, Zumla and Schaaf, 2008)
 - Europe, USA: 21% (8-45%), n=648 pts (12 études)
 - Inde, Thaïlande, Afrique du Sud: 10% (7-13%), n=597 pts (4 études), 32% si ARV précoce (Lawn, AIDS 2007)
 - **Etudes prospectives**
 - France: 39% (Bourgarit, AIDS 2006)
 - Thaïlande: 17%, n=126 pts (Manoshuti, IAS 2009)
 - Afrique du Sud: 18% n=102 pts (Haddow, IAS 2009); 7%, n=298 pts (Peppers, IAS 2009)
- **Infection latente:**
 - Europe, USA: 1%, n=17142 (Girardi, CID 2005)
 - Pays forte endémie TB: 6%, n=3151 pts (Bonnet, AIDS 2006)

Diagnostic de l'IRIS

ATTENTION

Éviter les excès !

- investigations excessives, invasives et illimités pour rechercher tous les diagnostics différentiels
- considérer que tous les pathologies survenant après début de ART sont des IRIS



IRIS-TB vs autres diagnostics après début ART en Afrique du Sud

(Haddow CID 2009, IAS 2009, Peppers IAS 2009)

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

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 <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)
 - sérite
 - critères mineurs: apparition ou aggravation
 - signes constitutionnels (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes)
 - signes respiratoires (toux, dyspnée, stridor)
 - douleurs abdominales avec ascite, adénopathies abdominales, hépatosplénomégalie)
- 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

Proposition définition IRIS démasquant une tuberculose (« unmasking IRIS »)

- Diagnostic de TB dans les 3 mois suivants l'initiation de ART
- Présentation clinique inflammatoire atypique (SDRA...) ou aggravation paradoxale après initiation traitement antiTB.

Validation des critères INSHI, études prospectives

- IRIS-TB (Haddow, IAS 2009):
 - 102 TB-VIH, Afrique du Sud, 18 IRIS
 - Se INSHI: 72%
 - Sp INSHI: 93%
- IRIS-TB (Manoshuti, IAS 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, IAS 2009)
 - 396 non TB-VIH, Afrique du Sud, 19 IRIS
 - Se INSHI: 63%
 - Sp INSHI: 100%

IRIS associé à *M. tuberculosis*

(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%
 - 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%
- mortalité rare 2-5% (French, AIDS 2008; Meitjes, CROI 2009) **sauf** atteinte neurologique (7/23, 30%) (Peppers, CID 2009)



IRIS-TB particularités cliniques

- **Atteintes neurologiques:** (Peppers, CID 2009)
 - 12% (23/190 pts)
 - Céphalées (70%), Sd méningé (39%), convulsions (40%)
 - Tuberculome (n=7), méningite (n=8), radiculite (n=3), tuberculome et méningite (n=5)
 - LCR (n=13): 30 L/mm³, prot 1,6 g/L, gly 2,1 mmol/L
- **MDR-TB et IRIS** (Meintjes, CID 2009)
 - 89 suspicion 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 (multivariée)

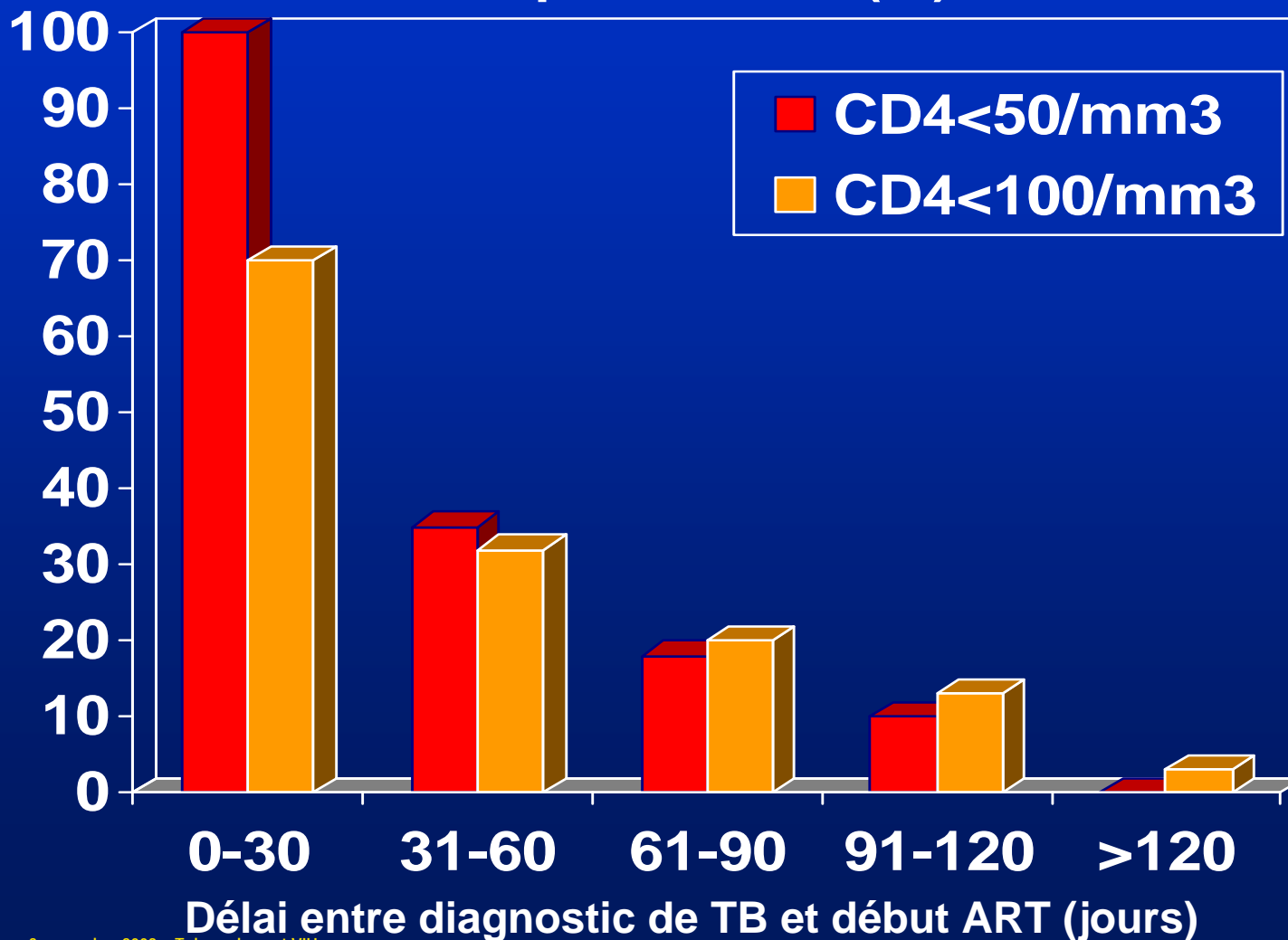
	Paramètre étudié	IRIS+	IRIS -	p
N=180 TB, MAC, crypto Shelburne, 2005	CD4 naïfs ART Délai introduction ART	30 93% 27 jours	33 69% 50 jours	0.529 <0.001 <0.001
N=160 TB, Lawn, 2007	CD4 (/mm ³) Délai introduction ART	31 40 jours	74 117 jours	0.003 <0.001
N=126 Manoshuti, IAS 2009	Age >35 ans CD4<50/mm 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=245 début ART Manabe, 2007	CD4 <100/mm ³ IP boosté	OR 7.41 (1.76-31.29) OR 5.97 (2.33-15.31)		0.006 <0.001
N=423 début ART Murdoch, 2008	CD4 (/mm ³)	79 (17-140)	142 (67-198)	0.02
N=498 début ART Haddow, 2009	CD4<50/mm ³ CV> 5 log Hb<10 g/dL Délai ART>30 j (TB)	HR 6,9 (1,9-25,3) HR 4,5 (1,5-13,8) HR 6,1 (1,3-28,1) HR 3,1 (0,9-10)		<0,05 <0,05 <0,05 ns

Facteurs prédictifs d'IRIS au cours tuberculose

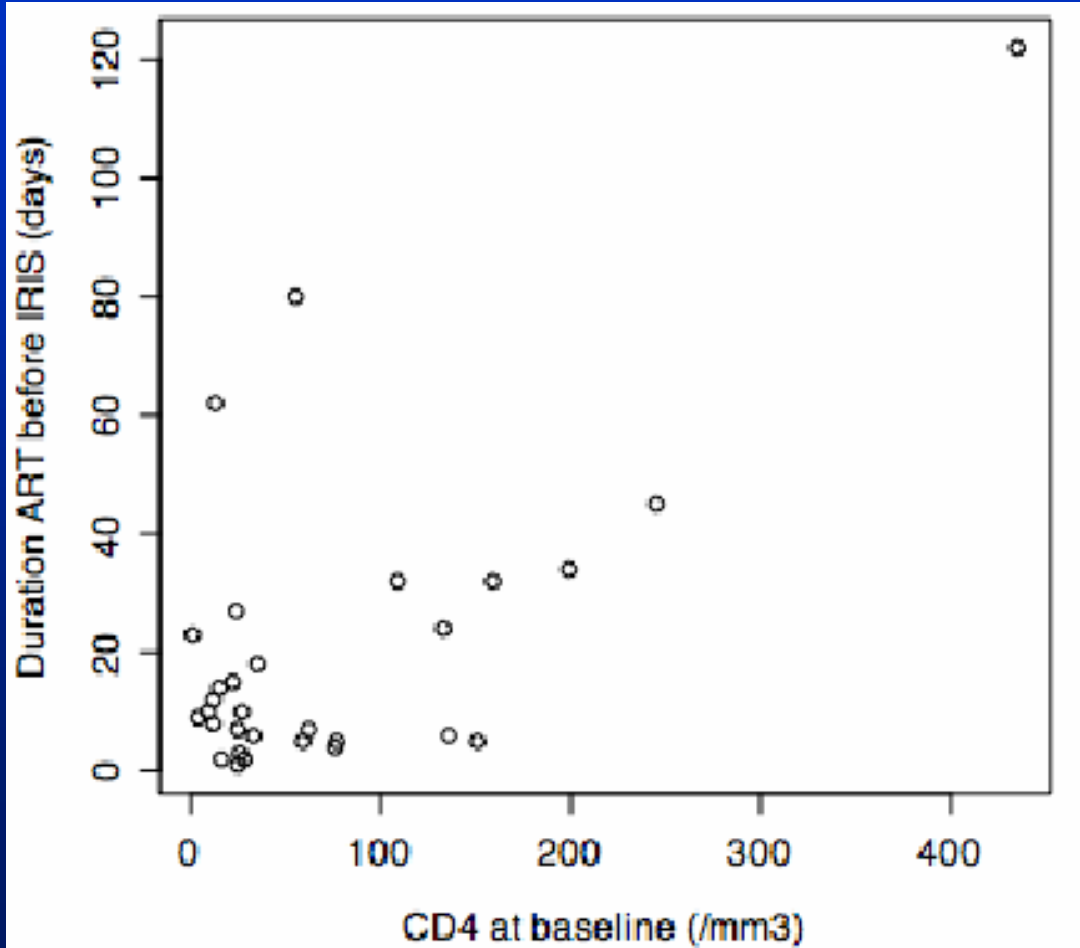
(Lawn, AIDS 2007)

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

Fréquence IRIS (%)



Plus CD4 bas plus la survenue de l'IRIS est précoce (Breton, JNl 2009)



Rho 0.625

P=0.007

Facteurs associés IRIS-TB

	délai	IRIS +	IRIS -	p
N=37 TB Breton, 2004	Lors IRIS	CD4 +99 CD4% +11 CD4/8 +0.19 VL -2.97	CD4 +35 CD4% +2 CD4/8 +0.02 VL -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 VL -3.9	CD4 +83 VL -3.8	0.979 0.449
N=180 TB,MAC,Cn Shelburne, 2005	3 mois	CD4 +43 VL -2.11	CD4 +14 VL -1.37	0.102 <0.001
N=160 TB Lawn, 2007	4 mois	CD4 +83 VL -3.9	CD4 +88 VL -3.8	0.97 0.47
N=245 ART Manabe, 2007	Lors IRIS	baisse HIV-RNA > 2.5 log OR 2.43 (1.00-5.96) augmentation CD4 > 50/mm ³ OR 1.76 (0.71-4.34)		p= 0.05 p=0.2
N=44 ART Murdoch, 2008	Lors IRIS (contrôle apparié)	CD4 +56 VL -2.8	CD4+115 VL -2.8	0.19 0.42
N=126 TB Manosuthi, 2009	3 mois	baisse HIV-RNA > 4 log OR 2.3 (0,8-6,3) augmentation CD4 > 105/mm ³ OR 2,02 (0.78-5,3)		p= ns p= ns

Facteurs associés avec IRIS-TB: conversion IDR après ARV (Narita, 1998)

incidence IRIS en fonction IDR avant introduction ARV:

IDR négative (n=11): incidence IRIS 70%

IDR positive (n=16): incidence IRIS 11%

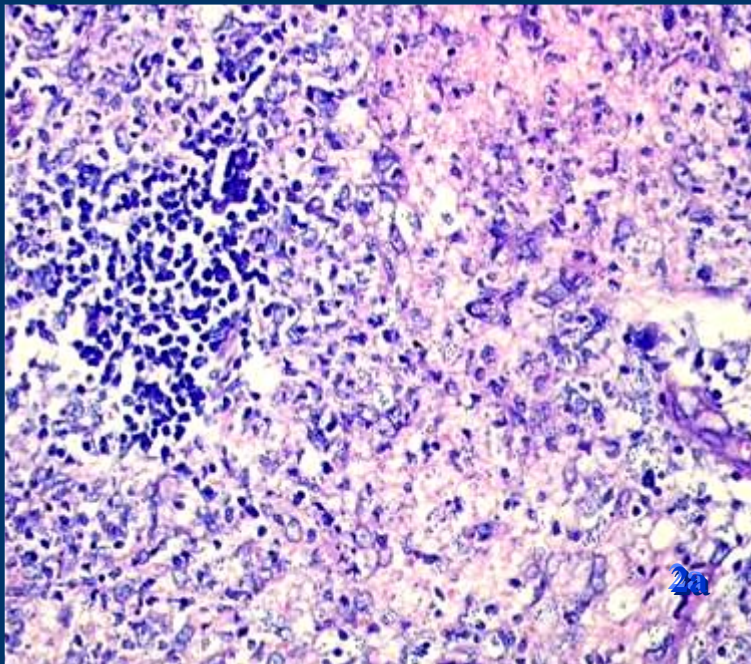
pts	IDR avant ARV	IDR après ARV	Délai conversion IDR
A	0	30	20 s
B	0	20	4 s
C	0	0	-
D	15	non réalisée	-
E	0	10	2.5 s
F	0	67	9 s
G	0	20	8 s
H	0	7	5 s

Facteurs associés unmasking TB-IRIS

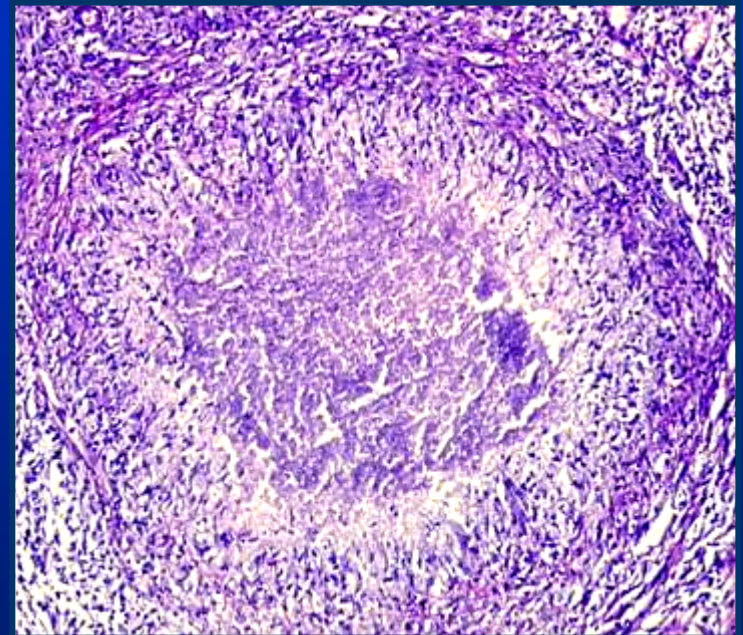
- Cohorte VIH débutant ART à Durban (n=498) (Haddow, IAS 2009)
 - CRP > 25 mg/L vs < 10: HR 4,6
 - Hb < 10 g/dL vs > 12: HR 5,0
 - Ganglion RP: HR 19
- Étude rétrospective TB-VIH à Paris, (Pacanowski, ICCAC 2009)
 - Initial: %CD4 bas, age jeune, CV élevée
 - Après 1 mois: Baisse rapide CV, Augmentation % CD4

Critères TB non diagnostiquée ?

IRIS: Aspects anatomo-pathologiques



ART
1 mois



CD4: 55/mm³

CV >500.000 cp/mL

CD4: 436/mm³

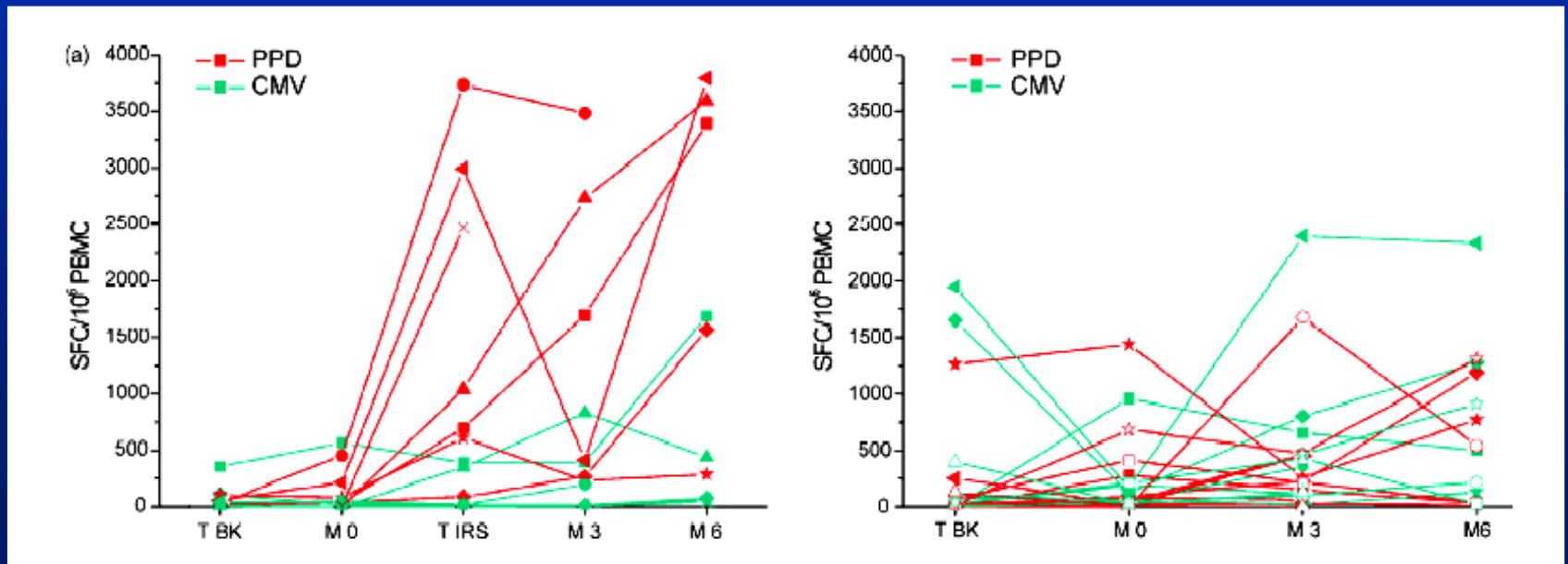
CV < 200 cp/mL

Physiopathologie IRIS-TB

– Conversion IDR associé à l'IRIS-TB (Narita Am J Respir Crit Care Med 1998)

– Granulome épithélioïdes et giganto-cellulaire

➔ réponse macrophagique dépendante activation Th1



Traitement IRIS-TB: recommandations

Recommandations thérapeutiques (MMWR, 2009)

- Ne pas arrêter ART
- Poursuite (ou initiation) traitements anti-TB
- Selon la gravité des symptômes
 - surveillance
 - AINS
 - Corticothérapie courte :
(prednisone 0.5-2 mg/kg/j 2 semaines)

Attention CT si HVB, CMV: risque de réactivation

Corticothérapie IRIS-TB, étude randomisée contre placebo (Meintjes, CROI 2009)

- IRIS non grave: exclusion atteinte neurologique, détresse respiratoire
- 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	463 jours	282 jours	0,046
Amélioration clinique S2	39%	76%	0,001
S4	56%	80%	0,03
Amélioration radiologique S2	27%	40%	0,002
S4	45%	72%	0,02
Décès	4%	5%	0,65
Infections sévères	7%	4%	0,40
Rechute à l'arrêt corticoïdes	-	20%	-

Traitement IRIS-TB (Breton, JINI 2009)

	No treatment (n=13)	Steroids (n=17)	ART Interruption (n=14)	p
Favourable Outcome	12/13 (92%)	16/17 (94%)	12/14 (86%)	0.81
IRIS symptoms duration (days) (median, range)	17 (13-60)	2 (1-30)	9,5 (2-25)	0,016
Relapse	0	5 (29%)	6 (43%)	0,022

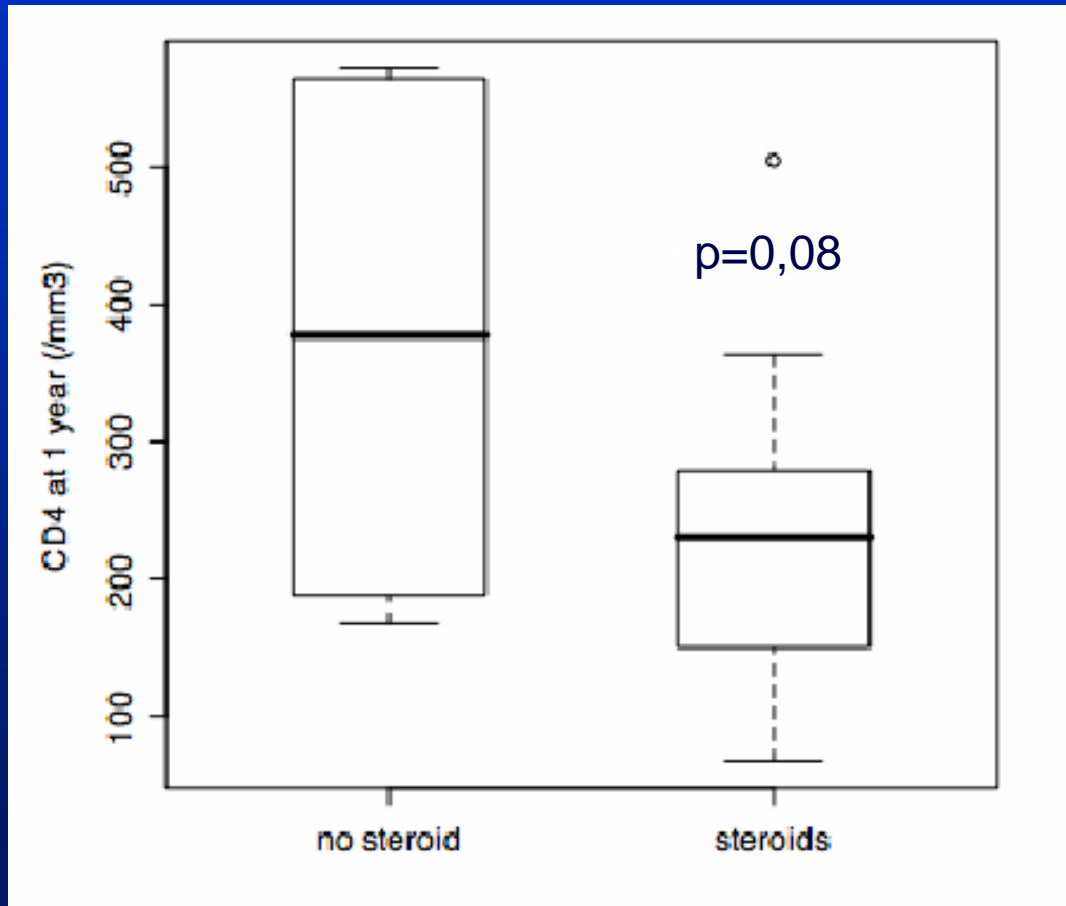
Rechute après ré-introduction ART:

sans CT associé: 5/8 (63%)

avec CT associée: 1/9 (11%) (p=0.09)

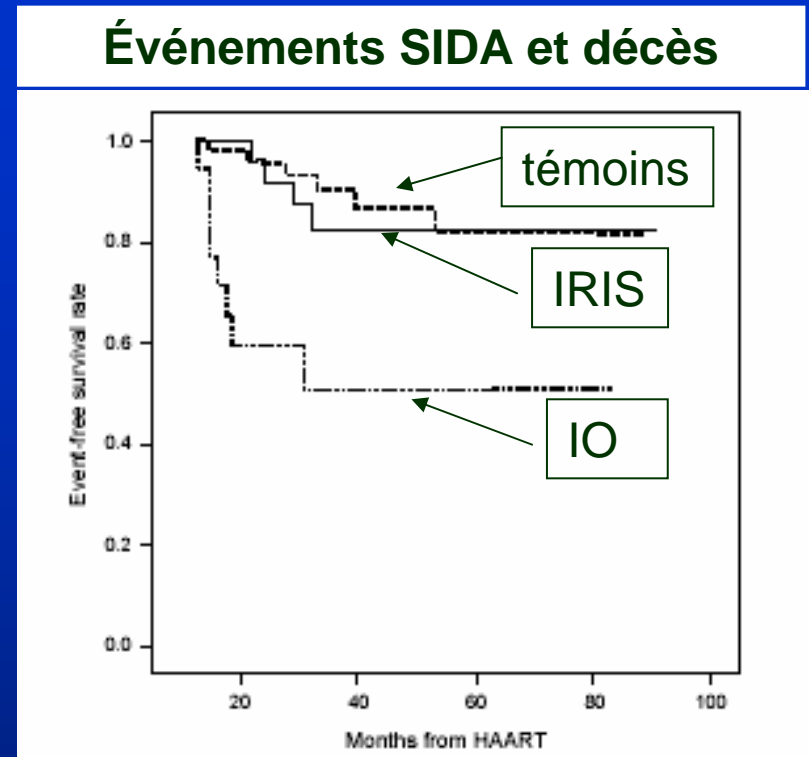
Immuno-reconstitution à M12 selon traitement de l'IRIS-TB

(Breton, JNI 2009)



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)



• 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

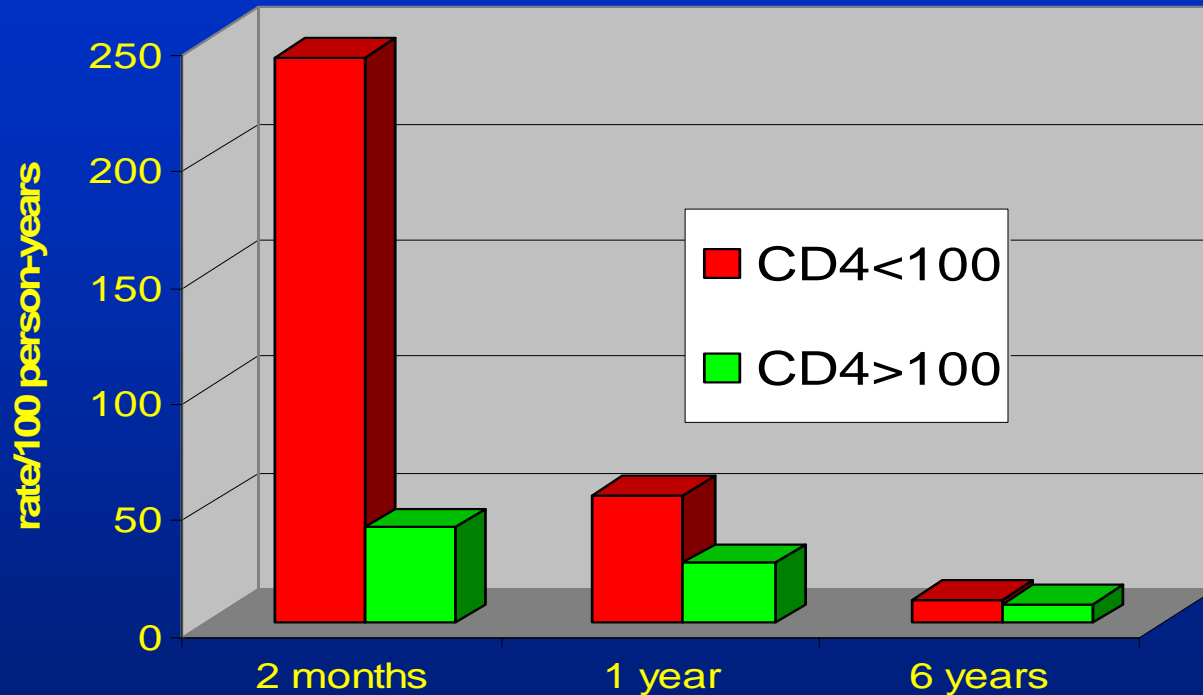
Mortalité attribuable à l'IRIS

- 569 pts (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 »

Prévention IRIS: retarder ART ?

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



18 décès chez 73 pts VIH traités tuberculose (Lawn, CROI
2007):

- ➔ 14 (71%) décès en attente de ART, médian 25 jours
- ➔ 4 (29%) décès sous ART: 2 IO, 2 IRIS non dg

Retarder ART ? : études randomisées

- Etude CAMELIA: en cours
- Étude ACTG 5164 (Zolopa, CROI 2008): **TB exclue+++**
 - 282 pts; CD4: 29/mm³
 - traitement précoce (med 12 j) versus différé (45 j) après début traitement IO
 - PCP 63%
 - méningite cryptocoque 13%

 Pas de différence effets secondaires et IRIS: 8 précoce, 12 tardif (ns)

 Réduction mortalité dans le groupe précoce 14% vs 24,1% (p=0.035)

TB-VIH: quand faut-il introduire ART ?

- Étude prospective 253 pts avec VIH+TB neuro-méningée (Torok, ICCAC 2009)

	ART immédiat N=127	ART retardé N=126	p
décès	76	70	0,50
ES grade 3-4	90%	89%	0,84
ES grade 3-4 avant M2	86%	75%	0,04
Gain CD4 à M2	+26	+6	0,01
Délai CV<seuil	63 j	119 j	0,01

→ pas de bénéfice traitement précoce

TB/VIH: quand débiter ART ?

- Proposition d'experts (MMWR 2009):
 - CD4 < 100/mm³ et/ou OMS stade 4
 - Début ART dès que possible (2 semaines)
 - 100 < CD4 < 200/mm³
 - attendre 2 mois
 - 200 < CD4 < 350/mm³
 - Débiter pendant la phase de maintenance
 - CD4 > 350/mm³
 - Attendre fin du traitement antituberculeux ou plus selon évolution CD4

IRIS Conclusions:

- Fréquent: >20% si TB révélatrice VIH
 - Pathologie émergente dans les régions de hautes endémie VIH et tuberculose
- Diagnostic difficile et présentation polymorphe
- Rarement grave, prise en charge toujours complexe
- Corticothérapie efficace ...et délétère si erreur diagnostique
- Prévention IRIS, dépistage et tt précoce du VIH et de la tuberculose .



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