



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# Syndromes de reconstitution immunitaire

## *Immune reconstitution inflammatory syndrome*

G. Breton

Service de médecine interne 1, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Disponible sur Internet le 15 avril 2009

### MOTS CLÉS

Syndrome de reconstitution immunitaire ;  
 VIH ;  
 Traitement antirétroviral

**Résumé** Le traitement antirétroviral (ART) de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) entraîne une reconstitution des réponses immunitaires qui a permis une diminution de la mortalité liée aux infections opportunistes. Cependant, cette reconstitution peut parfois être pathologique et être à l'origine d'un syndrome de reconstitution immunitaire (SRI). Ce syndrome regroupe l'ensemble des manifestations liées à la présence d'une réponse immunitaire excessive dirigée contre des antigènes d'un agent infectieux ou non infectieux. Les manifestations du SRI sont polymorphes, le diagnostic est complexe. La survenue d'un SRI est un événement fréquent, observé chez près d'un tiers des patients au cours de la tuberculose, des infections à mycobactéries atypiques ou des infections à cryptocoque qui représentent les principaux agents infectieux à l'origine de SRI. Les facteurs de risques de la survenue d'un SRI sont représentés par l'immunodépression profonde ( $CD4 < 50-100$  par millimètre cube), la dissémination de l'infection initiale et l'introduction rapide (moins d'un à deux mois) du ART chez les patients traités pour une infection opportuniste. La prise en charge thérapeutique des SRI n'a pas été encore validée par des études cliniques. La corticothérapie est recommandée, sur des avis d'experts, pour les SRI associés aux infections mycobactériennes et fongiques. Ses indications sont limitées aux formes graves compte tenu d'une évolution spontanément favorable des SRI dans plus d'un tiers des cas et d'un pronostic assez favorable. L'ART ne doit pas, dans la mesure du possible, être arrêté. Une initiation tardive des ART après le diagnostic d'une infection opportuniste pourrait permettre de diminuer la fréquence de SRI mais cette stratégie est associée à une forte mortalité chez les patients les plus immunodéprimés ( $CD4 < 100$  par millimètre cube) et doit être évitée.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### KEYWORDS

Immune reconstitution inflammatory syndrome;

**Summary** Antiretroviral therapy (ART) of immunodeficiency virus (HIV) infection induces a reconstitution of immune response and has led to a decrease in the frequency and in the mortality of opportunistic infections. However, this immune reconstitution is sometimes deleterious and may cause immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). This syndrome includes all pathological manifestations attributed to an exaggerated immune response to various infectious or noninfectious antigens. The clinical manifestations of IRIS are pleiomorphic and the diagnosis is complex. The occurrence of IRIS is a frequent event, observed in almost one third of patients

Adresse e-mail : [guillaume.breton@psl.aphp.fr](mailto:guillaume.breton@psl.aphp.fr).

IRIS;  
ART;  
HIV

during tuberculosis, *Mycobacterium avium complex* and cryptococcal infections. The main risk factors of IRIS are represented by the severe immunodepression ( $CD4 < 50-100/mm^3$ ), the dissemination of the opportunistic infection, and the introduction of ART shortly ( $< 1-2$  months) after the treatment of an opportunistic infection. The treatment of IRIS has not been validated by clinical studies. Steroids are recommended, on expert opinion basis, for the treatment of IRIS associated with mycobacterial and fungal infections. Steroids should be limited to severe manifestations considering the spontaneous favourable outcome observed in one third of cases and the favourable prognosis. ART should not, as possible, be stopped. ART deferment after the treatment of an opportunistic infection could be associated with a lower frequency of IRIS, however this strategy is associated with a higher mortality in the most immunocompromised patients and should be avoided.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Définition et critères diagnostiques

Au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le traitement antirétroviral (ART) permet de contrôler rapidement la réplication virale et entraîne une augmentation du nombre et de la fonctionnalité des lymphocytes CD4 à l'origine de la reconstitution des réponses immunitaires [1]. Celle-ci se traduit par une diminution de la fréquence des infections opportunistes et de la mortalité [2]. Cette reconstitution immunitaire peut cependant être aussi à l'origine de manifestations pathologiques. Le syndrome de reconstitution immunitaire (SRI) regroupe l'ensemble de ces manifestations pathologiques qui sont attribuées à la reconstitution d'une réponse immunitaire excessive vis-à-vis d'antigènes infectieux et non infectieux après l'introduction du ART. Le SRI est observé avec la plupart des agents infectieux responsables d'infections opportunistes mais ce syndrome regroupe aussi des manifestations auto-immunes ou inflammatoires [3-5].

De façon schématique, on peut distinguer trois formes de SRI [3-5] :

- la forme paradoxale : dans le cas d'une infection opportuniste révélant l'infection par le VIH, le traitement initial de l'infection opportuniste permet l'amélioration des symptômes mais le ART introduit secondairement peut être à l'origine de manifestations inflammatoires liées à la réponse immunitaire vis-à-vis de fragments antigéniques de l'agent pathogène devenu inactif microbiologiquement ;
- la forme infectieuse : après l'initiation du ART chez un patient asymptomatique, la reconstitution d'une réponse immunitaire dirigée contre un agent infectieux quiescent mais viable peut démasquer une infection latente jusqu'alors. Le diagnostic de l'infection opportuniste est alors porté, alors que le nombre de CD4 est élevé, à un seuil où cette infection n'est habituellement pas observée ;
- la forme inflammatoire : l'apparition ou l'exacerbation de pathologies inflammatoires ou auto-immunes peut être observée après le début du ART.

Les manifestations du SRI sont diverses et dépendent du pathogène impliqué. Actuellement, il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui repose sur des critères hétérogènes (Tableau 1) et qui reste difficile [3-6]. Le développement

en routine d'une quantification de la réponse immunitaire spécifique au moment des symptômes de SRI pourrait avoir une réelle utilité.

## Physiopathologie

La physiopathologie du SRI est partiellement élucidée. Le principal élément commun de l'immunopathologie des SRI est la reconstitution d'une immunité cellulaire spécifique dépendant des CD4Th1 après l'initiation des ART [7,8]. Par ailleurs, on observe une production très importante de cytokines pro-inflammatoires responsable des signes cliniques avec des fièvres élevées et du syndrome inflammatoire biologique [8]. Les SRI associés aux infections mycobactériennes et fongiques sont liés à la réapparition d'une hypersensibilité retardée illustrée par la repositivation de l'intradermoréaction à la tuberculine observée dans les SRI impliquant la tuberculose et par la mise en évidence, lors de SRI, de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires, ce qui est très inhabituel chez les patients au stade sida [9,10]. Les SRI associés à la sarcoïdose sont vraisemblablement d'un mécanisme proche. Dans le cas des SRI liés à des infections virales, en particulier avec les herpès virus et JC virus, le mécanisme semble plutôt lié à une réponse CD8 cytotoxique mais la physiopathologie reste incertaine [11,12]. La physiopathologie du SRI paraît donc complexe avec des interactions entre les agents infectieux, la réponse immuni-

**Tableau 1** Critères diagnostiques de syndrome de reconstitution immunitaire.

### Critères diagnostiques de syndrome de reconstitution immunitaire

Apparition de manifestations cliniques après l'introduction de ART efficace (baisse ARN-VIH  $> 1 \log_{10}$  cp/ml). Augmentation CD4 habituelle mais non constante  
Manifestations inflammatoires et atypiques  
Manifestations non expliquées par  
Infection nouvellement acquise  
Échec du traitement d'une infection préalablement identifiée (résistance, inobservance)  
Effet indésirable des traitements  
Autre cause.

**Tableau 2** Agents infectieux et non infectieux à l'origine de syndrome de reconstitution immunitaire.

	Agent infectieux, non infectieux	Principales manifestations cliniques de SRI
Mycobactéries	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. avium complex</i> <i>M. leprae</i>	Fièvre, adénopathies, lésion pulmonaire Fièvre, adénopathies Réaction de réversion
Bactérie	<i>Chlamydiae trachomatis</i>	Adénopathies Fiessinger Leroy Reiter
Mycose	<i>C. neoformans</i> <i>H. capsulatum</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Fièvre, méningite aseptique, adénopathies Fièvre, adénopathies Fièvre, pneumopathie
Virus	VZV HSV CMV HHV8 JC virus Hépatite virale C et B Parvovirus B19 HPV EBV BK virus VIH	Zona extensif, récurrence Ulcération chronique Uvéite, inflammation du vitrée, pneumopathie Kaposi extensif Aggravation de LEMP Élévation des transaminases Encéphalite Condylomes extensifs Lymphome Cystite hémorragique, encéphalite Encéphalomyélite, vascularite cérébrale
Parasites	<i>Leishmania infantum</i> , major Microsporidie Bilharziose	Uvéite, dermatite post kala azar Kératoconjonctivite Hépatite
Maladies inflammatoires	Sarcoïdose Basedow Guillain Barré Lupus Polymyosite Polyarthrite	} Apparition ou poussée évolutive

taire cellulaire spécifique et non spécifique sous le contrôle vraisemblable du polymorphisme génétique de l'hôte [13].

## Aspects épidémiologiques et cliniques

La fréquence du SRI est estimée à environ 15 à 25% des patients débutant un ART [14–16]. La fréquence de SRI dans les pays à ressources limitées, où vivent la majorité des patients infectés par le VIH, est encore assez mal évaluée du fait des difficultés diagnostic du SRI et de l'introduction souvent tardive du ART [16]. La survenue d'un SRI est un des cofacteurs de la mortalité élevée observée dans les premiers mois après la mise sous ART dans les cohortes des patients vivants dans des pays à ressources limitées [17].

De très nombreux agents infectieux ont été associés à la survenue d'un SRI (Tableau 2), cependant, en raison des limites des critères diagnostiques, certaines de ces étiologies restent controversées. Parmi les agents infectieux associés au SRI, les mycobactéries (tuberculose principalement mais aussi mycobactérie atypique) et les cryptocoques sont à l'origine de plus des deux tiers des cas de SRI. Il faut noter que parmi les infections opportunistes révélatrices du VIH les plus fréquentes en France, la candidose œsophagienne et la toxoplasmose cérébrale ne sont pas à l'origine de SRI [3–5].

## *Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium tuberculosis* est l'agent infectieux le plus fréquemment à l'origine de SRI. La fréquence de SRI varie de 25 à 43% selon les principales études [18]. Parmi les 201 cas rapportés dans la littérature, les symptômes sont survenus en médiane trois semaines (deux à 310 jours) après l'introduction du ART chez des patients qui étaient traités efficacement pour une tuberculose. Les principales manifestations cliniques étaient la réapparition d'une fièvre, l'apparition ou l'augmentation de taille d'adénopathies (63%), l'apparition ou l'aggravation d'infiltrats pulmonaires ou d'épanchement pleuraux (27%) [18]. Les examens microbiologiques retrouvent parfois la présence de BAAR à l'examen direct mais les cultures restent négatives. Des complications graves sont rapportées dans 10% des cas : tuberculome intracrânien expansif, méningite avec hypertension intracrânienne, miliaire avec détresse respiratoire, adénopathies expansives à l'origine de compression des voies aériennes, des voies urinaires, de compression veineuses profonde entraînant des maladies thromboemboliques, miliaire rénale avec insuffisance rénale aiguë, rupture splénique [18]. La mortalité paraît assez faible puisque seuls deux cas fatals ont été rapportés [19].

La survenue de SRI révélant des tuberculoses paucisymptomatiques et non diagnostiquées lors de l'introduction du

ART a été estimé à 2 à 6,6 % des patients originaires de zone de forte endémie tuberculeuse [20,21]. Cela pose avant tout le problème des difficultés diagnostiques de la tuberculose chez les patients profondément immunodéprimés avec des présentations cliniques atypiques et une grande fréquence des localisations extrapulmonaires. Une classification séparant les tuberculoses survenant après le début du ART des SRI révélant une tuberculose latente a été proposée : le diagnostic de SRI nécessite, qu'en plus de l'identification de *M. tuberculosis*, la présentation clinique soit inhabituellement inflammatoire ou que le traitement antituberculeux entraîne une aggravation des symptômes [6].

### ***Mycobacterium avium* complex**

La fréquence de SRI a été estimée à 3,5 % chez des patients débutant un traitement antirétroviral avec des CD4 inférieurs à 100 par millimètre cube [22]. Parmi les 104 cas rapportés dans la littérature, les symptômes sont survenus dans une médiane de quatre semaines (une à 52 semaines) après l'introduction du ART chez des patients initialement asymptomatiques. Les principales manifestations cliniques étaient l'apparition d'adénopathies (69%), de lésions pulmonaires (19%) et de lésions abcédées localisées [23]. Le diagnostic repose sur la culture des différents prélèvements, mais les hémocultures le plus souvent négatives traduisaient le caractère localisé de l'infection. Les CD4 étaient en médiane à 140 par millimètre cube ce qui est inhabituellement élevé dans le cadre des infections à mycobactérie atypique chez un patient au stade sida [23].

### ***Cryptococcus neoformans***

La fréquence du SRI varie de 8 à 31 % selon les études [14,24,25]. Parmi les 55 cas rapportés, les manifestations sont survenues, en médiane quatre semaines (trois jours à trois ans) après l'introduction du ART chez des patients qui étaient traités efficacement pour une cryptococcose. Les principales manifestations cliniques étaient l'apparition de fièvre, de méningites aseptiques (64%) et d'adénopathies nécrotiques souvent médiastinales ou superficielles (22%) [25]. Dans le cas des méningites aseptiques et en comparaison avec la présentation habituelle des méningites à cryptocoque, l'examen du LCR montre une cellularité plus importante (56 éléments par millimètre cube vs deux éléments par millimètre cube,  $p=0,003$ ), une glycorrachie plus élevée (0,49 g/l vs 0,39 g/l,  $p=0,004$ ), une pression du LCR plus élevée (39 cm vs 31 cm d'H<sub>2</sub>O,  $p=0,005$ ), une antigénémie cryptocoque plus faible (1/128 vs 1/2048,  $p<0,001$ ) avec des cultures qui restent négatives [26]. Compte tenu du tropisme neurologique du cryptocoque, des manifestations graves sont rapportées : état de mal épileptique, hémiplégie, paraplégie, trouble de conscience ; mais d'autres manifestations rares telles que détresse respiratoire ou adénopathie compressive ont été rapportées. La mortalité attribuable au SRI est estimée à 20 % et atteint 66 % dans une étude réalisée en Afrique du Sud [24,27]. L'existence de SRI démasquant des infections asymptomatiques à *Cryptococcus neoformans*, en particulier avec des méningites inhabituellement inflammatoires, a été rapportée avec une moindre fréquence [25].

### ***Pneumocystis jirovecii***

La fréquence du SRI varie de 5 à 19 % selon les études [28,29]. Il est possible que la corticothérapie associée dans le traitement des formes graves de pneumocystose limite la survenue de SRI. Parmi les 16 cas rapportés, les manifestations sont survenues, en médiane 14 jours (cinq à 30 jours) après l'introduction du ART chez des patients qui étaient traités efficacement pour une pneumocystose. Les principales manifestations cliniques étaient l'apparition de fièvre élevée associée à une aggravation des symptômes respiratoires (dyspnée, toux) avec des tableaux de détresse respiratoire [5,28,29]. Les CD4 sont habituellement élevés lors du diagnostic (médiane 232 par millimètre cube) et l'examen du LBA montre de rare kyste de *Pneumocystis jirovecii* mais surtout une inflammation intense constituée de lymphocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles.

### **Cytomégalovirus (CMV)**

La fréquence de SRI varie de 38 à 63 % selon les études [5,30]. Des uvéites inflammatoires ont été décrites en médiane six mois après l'introduction des ART chez des patients traités pour une rétinite à CMV [30].

### **Leucoencéphalite multifocale progressive**

La fréquence de SRI a été évaluée à 16 % par une étude rétrospective de faible effectif [31]. Parmi les 37 cas rapportés, les manifestations sont survenues, en médiane quatre semaines (deux semaines à 27 mois) après l'introduction du ART. Les principales manifestations cliniques étaient l'apparition de manifestations neurologiques rapidement progressives ( $n=25$ ) associées à des aspects IRM atypique par leur prise de contraste ( $n=9$ ) chez des patients initialement asymptomatique. Des aggravations rapides clinique et radiologique ont été également rapportées chez des patients ( $n=12$ ) mis sous ART après un diagnostic de LEMP, là encore l'existence de prise de contraste ( $n=8$ ) ou d'effet de masse ( $n=2$ ) est évocateur [5]. L'aspect anatomopathologique obtenu lors de nécropsie, montre des infiltrats inflammatoires contenant presque exclusivement des lymphocytes CD8 [12]. Compte tenu du pronostic de la LEMP, la survenue d'une aggravation rapide malgré le ART est malheureusement une issue fréquente et il est probable que certains des cas étiquetés SRI soient au contraire des insuffisances de reconstitution immunitaire.

### **Facteurs de risque de survenue du syndrome de reconstitution immunitaire**

Une dizaine d'études, le plus souvent rétrospectives, ont permis d'identifier trois principaux facteurs de risque de survenue de SRI :

- l'immunodépression initiale (CD4 < 50 ou 100 par millimètre cube) est associée à la survenue d'un SRI [15,16] ;
- la dissémination initiale de l'infection est un facteur de risque de la survenue d'un SRI. Le titre initial élevé de l'antigène cryptococcique dans le LCR [24], la présence

d'hémocultures fongiques positives [24], la dissémination de la tuberculose [32] et l'existence d'une lésion initiale rétinienne à cytomégalovirus atteignant au moins 30% de la rétine [30] sont des facteurs de risque associés au SRI ;

- le début précoce (inférieur à 30 ou inférieur à 60 jours selon les études) des antirétroviraux après le début du traitement antifongique dans les cryptococcoses [14,24] et après le début des traitements antituberculeux dans les tuberculoses [14,19] sont associés à la survenue d'un SRI. Le type de ART utilisé (association contenant des inhibiteurs de protéase ou des inhibiteurs non nucléosidiques, trithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques) ne paraît pas significativement associé à la survenue d'un SRI même si le rôle des inhibiteurs de protéase a été évoqué [15].

Par ailleurs, une conversion de l'IDR à la tuberculine est fréquemment observée lors la survenue des symptômes au cours des SRI associés à la tuberculose et pourrait aider au diagnostic [9].

L'augmentation des CD4 et la baisse rapide de la charge virale VIH sont habituels après mise sous ART. Quelques études rétrospectives ont mis en évidence une association entre ces paramètres immunovirologiques et la survenue d'un SRI cependant ces résultats ne sont pas confirmés et, en attendant le résultats d'études prospectives, ne peuvent pas être utilisés pour affirmer le diagnostic [18,32].

### Prise en charge diagnostique

La principale difficulté de la prise en charge du SRI est d'établir un diagnostic sans investigations excessives. Ces difficultés sont clairement maximales en cas de localisation neurologique où les investigations sont limitées et dans les situations urgentes, telles qu'on les observe en réanimation, où le diagnostic doit être posé rapidement. Dans le cadre de situations urgentes, il est illusoire d'imaginer pouvoir affirmer un diagnostic de SRI. Le diagnostic ne pourra être que présomptif et il sera étayé par une présentation clinique compatible, une chronologie évocatrice, l'existence de facteurs de risque de SRI, la confirmation de l'efficacité du ART avec une baisse significative de la charge virale et l'élimination des diagnostics différentiels les plus fréquents basé sur quelques examens complémentaires. Une biopsie montrant un granulome avec des cellules géantes ou la conversion d'une IDR à la tuberculine chez un patient suspect de SRI associé à la tuberculose sont parfois possibles et d'une aide diagnostique importante. À ce stade et en attendant le développement d'outils diagnostiques appropriés, il faut se garder de deux grands écueils qui sont :

- considérer que toutes les manifestations survenant après l'introduction des ART sont des IRIS, alors que la probabilité d'une fièvre médicamenteuse liée à une prophylaxie par cotrimoxazole ou d'une infection à pneumocoque sont fréquentes ;
- rechercher tous les diagnostics différentiels possibles avec des explorations invasives, tel que le bilan d'une fièvre au long cours pratiqué dans un service de médecine interne.

### Prise en charge thérapeutique

Une fois le diagnostic confirmé, l'hétérogénéité des présentations cliniques et l'absence d'études cliniques rendent difficile l'établissement de recommandations thérapeutiques. Les recommandations suivantes n'ont pas fait l'objet d'études cliniques [33,34] :

- poursuite de ART, sauf si le SRI menace le pronostic vital ;
- poursuite (SRI type paradoxale) ou initiation (IRIS type infectieux) du traitement spécifique de l'agent infectieux à l'origine du SRI ;
- en fonction de chaque situation clinique, on peut discuter :
  - abstention thérapeutique ou traitement symptomatique (antalgique, antipyrétique),
  - anti-inflammatoire non stéroïdien, mais on dispose de très peu d'expérience clinique,
  - corticothérapie. La corticothérapie est le traitement le plus utilisé. Les indications, posologies et durée de traitement sont à discuter en fonction de chaque situation clinique. Une posologie de 0,5 à 2 mg/kg par jour de prednisonne pendant deux semaines puis diminuée progressivement est recommandée pour les SRI associés aux infections mycobactériennes et fongiques et est en cours d'évaluation clinique. L'efficacité clinique de la corticothérapie est habituellement rapide avec une disparition de la fièvre et des symptômes cliniques en quelques jours. On pèsera le risque d'infections opportunistes, en particulier à CMV, lors d'une corticothérapie chez les patients les plus immunodéprimés sans oublier le traitement antiparasitaire par ivermectine chez les patients originaire de zones tropicales pour éviter une anguillulose maligne. Le rapport bénéfice/risque de la corticothérapie est d'autant plus important à étudier que l'évolution des SRI associés à la tuberculose et aux mycoses profondes (cryptococcose, pneumocystose, histoplasme) est spontanément favorable, sans modification thérapeutique, dans 30 à 45% des cas [5,18]. La mortalité liée aux IRIS semble rare au cours de la tuberculose mais atteindrait 20%, voire plus au cours de cryptococcose [5,18,27]. Parmi les rares cas publiés de décès au cours de SRI associé à la TB ou à la cryptococcose, le diagnostic de SRI n'a parfois été évoqué qu'après le décès des patients et aucun patient n'a reçu de corticothérapie [19,24,27]. Cependant, malgré cette mortalité initiale, l'évolution à long terme des patients ayant présenté un IRIS n'est pas différente des patients qui sont restés asymptomatique après le début de ART [35]. Dans le cas de SRI associé aux infections virales (*Herpes viridae*, JC virus, virus des hépatites...) le traitement spécifique de l'agent infectieux et les traitements symptomatiques doivent être préférés à la corticothérapie dont l'intérêt paraît beaucoup plus discutable, voire délétère. Dans le cas de SRI associé au JC virus par exemple, parmi huit patients traités par corticoïde, cinq sont décédés dont deux de complications infectieuses. La corticothérapie devrait se limiter aux exceptionnels cas de LEMP avec un effet de masse menaçant.

L'arrêt du ART n'est pas recommandé, cependant dans des situations critiques engageant le pronostic vital, il peut être envisagé par exemple en association avec une corticothérapie. Dans notre expérience, au cours des SRI liés à la tuberculose, l'arrêt de ART (souvent motivé par des incertitudes diagnostiques) a permis une amélioration des symptômes dans une majorité de cas mais celle-ci a été beaucoup plus lente (deux semaines) qu'avec la corticothérapie. De plus, la réintroduction du ART conduit à une rechute quasi systématique de SRI. Il semble en revanche qu'une corticothérapie associée à la reprise du ART puisse limiter la récurrence de SRI [36].

## Traitement préventif

La prévention du SRI repose avant tout sur la recherche systématique d'une infection paucisymptomatique chez les patients profondément immunodéprimés avant l'introduction du ART, en tout cas pour les SRI de type infectieux.

Pour les SRI de type paradoxal, il n'y a pas de stratégies préventives disponibles. Le fait de retarder la mise en route du ART pourrait permettre de diminuer le risque de survenue de SRI. Malgré les autres avantages de cette stratégie (diminution des interactions médicamenteuses, des toxicités médicamenteuses, du nombre de comprimés...) le retard du ART est délétère. Dans le contexte d'une infection opportuniste récente (mycobactérioses exclus) l'essai ACTG 5164 ne retrouve pas de bénéfice y compris en termes de survenue de SRI à l'initiation différée d'un ART (45 jours en médiane après le début du traitement de l'IO) comparativement à un traitement précoce (12 jours); en revanche la mortalité est deux fois plus importante dans le groupe traitement tardif [37]. Dans le contexte de la tuberculose, en attendant les résultats d'un essai prospectif de l'ANRS au Cambodge, les résultats des études rétrospectives montrant une incidence considérable de mortalité ou d'événements sida dans les deux mois suivant l'initiation du traitement antituberculeux (250/100 patients années si  $CD4 < 100$  par millimètre cube) incitent à l'introduction précoce du ART (deux à quatre semaines après traitement antituberculeux) chez les patients les plus immunodéprimés ( $CD4 < 100$  par millimètre cube) [38].

Malgré les difficultés dans la conduite diagnostique et thérapeutique et les complications potentielles liées à la survenue du SRI, la prévention de cette pathologie, dont l'évolution est parfois spontanément favorable, ne doit pas faire perdre de vue l'apport considérable des ART en termes de diminution de la mortalité.

## Références

- [1] Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effect of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997;277:112–6.
- [2] Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853–60.
- [3] Shelburne SA, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine* 2002;81:213–27.
- [4] French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:1615–27.
- [5] Breton G. Syndrome de reconstitution immunitaire chez les patients infectés par le VIH. *Lett Infectiol* 2006;3:116–25.
- [6] Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated IRIS: case definition for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008;8:516–22.
- [7] Foudraine NA, Hovenkamp E, Notermans DW, et al. Immunopathology as a result of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1999;13:177–84.
- [8] Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS* 2006;20:F1–7.
- [9] Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157–61.
- [10] Breton G, Adle-Biassette H, Therby A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. *AIDS* 2006;20:119–21.
- [11] Stone SF, Price P, Brochier J, French MA. Plasma bioavailable interleukin-6 is elevated in human immunodeficiency virus-infected patients who experience herpesvirus-associated immune restoration disease after start of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2001;184:1073–7.
- [12] Vendrely A, Bienvenu B, Gasnault J, Thiebault JB, Salmon D, Gray F. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 2005;109:449–55.
- [13] Price P, Morahan G, Huang D, et al. Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases. *AIDS* 2002;16:2043–7.
- [14] Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005;19:399–406.
- [15] Manabe YC, Cambell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:456–62.
- [16] Murdoch DM, Venter DF, Feldman C, Van Rie A. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS* 2008;22:601–10.
- [17] ART-LINC. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006;367:817–23.
- [18] Breton G. Immune reconstitution inflammatory syndrome. In: Schaaf SH and Zumla A, eds. *Tuberculosis: a comprehensive clinical reference*. Elsevier. 2009 in press.
- [19] Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21:335–41.
- [20] Breen RAM, Smith CJ, Cropley I, Johnson MA, Lipman MCI. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? *AIDS* 2005;19:1201–6.
- [21] Bonnet M, Pinoges L, Vereine F, et al. Tuberculosis after HAART initiation in HIV positive patients from five countries with high tuberculosis burden. *AIDS* 2006;20:1275–9.
- [22] Phillips A, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected

- patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005;41:1483–97.
- [23] Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5:361–73.
- [24] Lortholary O, Fontanet A, Némain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 2005;19:1043–9.
- [25] Breton G, Dupont B. Syndromes de reconstitution immunologique au cours des mycoses systémiques chez les patients infectés par le VIH. *Rev Mycol Med* 2005;15:77–92.
- [26] Shelburne SA, Darcourt J, White C, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:1049–52.
- [27] Lawn SD, Bekker LG, Myer L, et al. Cryptococcal immune reconstitution disease: a major cause of early mortality in a South African antiretroviral programme. *AIDS* 2005;19:2050–2.
- [28] Wislez M, Bergot E, Antoine M, et al. Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:847–51.
- [29] Dean GL, Williams DI, Churchill DR, Fischer MJ. Transient clinical deterioration in HIV patients with *Pneumocystis carinii* pneumoniae after starting HAART: another case of immune restoration syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1670.
- [30] Karavellas MP, Azen SP, MacDonaled JC, et al. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: clinical predictors, sequelae, and treatment outcome. *Retina* 2001;21:1–9.
- [31] Cinque P, Bossolasco S, Brambilla AM, et al. The effect of HAART-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal encephalopathy: study of 43 cases with review of the literature. *J Neurovirol* 2003;9:73–80.
- [32] Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1709–12.
- [33] Lesho E. Evidence base for using corticosteroids to treat HIV-associated immune reconstitution syndrome. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:469–78.
- [34] Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:1–118.
- [35] Park WB, Choe PG, Jo JH, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART: influence on long-term outcome. *AIDS* 2006;20:2390–2.
- [36] Breton G, Bonnet D, Souissi J et al. Traitement et évolution des SRI au cours de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH. Abstract 95/230, RICA1, Paris 2005.
- [37] Zolopa A, Andersen J, Komarow L et al. Immediate vs deferred ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infection: final results of a randomized strategy trial, ACTG A5164. 15th CROI, Boston 2008. Abstract 142.
- [38] Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, Lipman MC. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004;190:1670–6.