

Syndrome de restauration immunitaire chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et traités par antirétroviraux

Immune reconstitution inflammatory syndrome in Human Immunodeficiency Virus-infected patients treated with antiretroviral therapy

H. Ferrand · V. Joly · Y. Yazdanpanah

Reçu le 16 avril 2013 ; accepté le 3 juin 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé L'introduction précoce du traitement antirétroviral (ARV) pour les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a permis de réduire le risque de mortalité et de survenue d'infections opportunistes (IO). Cependant, certains patients vont développer une réponse inflammatoire inhabituelle et exagérée en réaction à des pathogènes opportunistes, appelée syndrome de restauration immunitaire (IRIS). On distingue l'IRIS paradoxal se présentant chez des patients déjà traités efficacement pour une IO et qui se détériorent après l'initiation des ARV et l'IRIS démasquant une IO qui était infraclinique avant la mise en route des ARV. L'IRIS est un diagnostic d'élimination après avoir exclu une nouvelle IO, un mauvais contrôle de l'IO en cours ou une toxicité médicamenteuse. La fréquence de l'IRIS est variable selon les études et l'IO en cause mais est globalement estimée à 16 %. Si la mortalité globale est faible, elle est plus élevée dans le sous-groupe des patients ayant une IO qui atteint le système nerveux central. Les facteurs de risque d'un IRIS sont une infection VIH à un stade avancé, une IO disséminée, l'introduction précoce des ARV chez les patients déjà traités pour une IO et une réponse immunovirologique forte aux ARV. Les mécanismes de l'IRIS conduisant à une réponse immunitaire excessive sont mal connus. Les manifestations cliniques de l'IRIS sont très variées et dépendent du pathogène impliqué. Les mycobactéries, le cryptocoque, le cytomégalovirus et le virus JC sont

les principaux agents responsables d'IRIS. Le traitement de l'IRIS n'est pas codifié. Sauf en cas d'IRIS grave engageant le pronostic vital, le traitement antirétroviral ne doit pas être interrompu. La corticothérapie peut être utilisée pour les IRIS sévères, en particulier ceux compliquant une tuberculose ou une leucoencéphalopathie multiple progressive.

Mots clés Syndrome de restauration immunitaire · VIH · Traitement antirétroviral

Abstract Early antiretroviral therapy (ART) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected people has led to a decrease in the risk of mortality and in the occurrence of opportunistic infections (OI). However, a non negligible proportion of patients will develop unusual and exaggerated inflammatory response to opportunistic pathogens named immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). Paradoxical IRIS occurs in patients already efficiently treated for an OI, and who deteriorate after initiation of ART while unmasking IRIS occurs in patients who have already initiated ART and in whom a latent OI exists before ART initiation. IRIS requires the exclusion of any new OI, uncontrolled OI, and drug toxicity. IRIS is estimated to occur in 16% of the patients, with a low mortality, except for central nervous system IRIS. Risk factors for IRIS are advanced HIV infection, disseminated OI, early ART introduction after OI treatment, as well as rapid immune and viral response to ART. IRIS pathophysiology leading to excessive immune response is not well understood. Clinical manifestations of IRIS are diverse and related to the involved pathogen. Mycobacteria, cryptococcus, cytomegalovirus and JC virus are the main agents responsible for IRIS. IRIS treatment is not well established. Except for life-threatening IRIS, ART should not be discontinued. Steroids can be used for severe IRIS associated with tuberculosis and progressive multifocal leukoencephalopathy.

Keywords Immune reconstitution inflammatory syndrome · HIV · Antiretroviral treatment

H. Ferrand (✉) · V. Joly · Y. Yazdanpanah
Service de maladies infectieuses et tropicales,
AP-HP, hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France
e-mail : helene.ferrand@bch.aphp.fr

H. Ferrand · Y. Yazdanpanah
Université Denis Diderot, Paris, France

Y. Yazdanpanah
ATIP-Avenir Inserm,
« Modélisation, aide à la décision,
et coût-efficacité en maladies infectieuses »,
Inserm U738, Paris, France

Introduction

L'utilisation d'un traitement antirétroviral (ARV) pour les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a permis de réduire considérablement la mortalité et le risque de survenue d'infections opportunistes (IO) [1]. Ces effets bénéfiques des ARV sont dus à une restauration progressive de la réponse immunitaire spécifique médiée par la suppression de la réplication du VIH et l'augmentation du taux de lymphocytes T CD4 [2]. Cependant, à l'introduction des ARV, certains patients peuvent développer une réponse inflammatoire inhabituelle et exagérée en réaction à des pathogènes opportunistes, appelée syndrome de restauration immunitaire (IRIS).

Définitions de l'IRIS

Il n'y a pas de définition consensuelle de l'IRIS à cause de l'hétérogénéité des formes cliniques à l'origine de ce syndrome. Le diagnostic d'IRIS est un diagnostic d'élimination après avoir exclu un échec du traitement de l'IO en cours (non-observance, interactions médicamenteuses ou résistance), une nouvelle IO ou une toxicité médicamenteuse. Il n'existe pas de marqueur biologique spécifique pour l'IRIS.

Des critères diagnostiques d'IRIS ont été proposés incluant, d'une part, l'apparition de manifestations cliniques après l'introduction d'un traitement antirétroviral, durant les trois premiers mois dans la majorité des cas, d'autre part, une réponse virologique au traitement antirétroviral (diminution de la charge virale VIH plasmatique d'au moins 2 log) et une augmentation inconstante des lymphocytes T CD4 [3-5].

On distingue deux situations cliniques :

- l'IRIS paradoxal qui survient chez des patients déjà traités efficacement pour une IO et qui se détériorent après l'initiation des ARV. Dans cette forme d'IRIS, le pathogène n'est habituellement pas viable et la culture microbiologique est stérile ;
- l'IRIS démasquant au cours duquel survient une IO qui était infraclinique avant la mise en route des ARV.

Épidémiologie de l'IRIS

La fréquence de l'IRIS est estimée à 16 % des patients [6] ; mais elle est très variable selon la définition utilisée pour l'IRIS et le type d'IO prise en compte [7-10]. Ainsi dans une cohorte prospective multicentrique de 282 patients au stade de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) excluant les cas de tuberculose, l'IRIS survenait pour 7,6 % des cas alors que dans une étude prospective réalisée en Afrique du Sud auprès de 498 patients ayant un taux de

lymphocytes $CD4^+ < 200/mm^3$ ou bien au stade SIDA, il y avait 23 % d'IRIS parmi lesquels l'IRIS associé à la tuberculose (IRIS-TB) représentait 25 % des cas [11,12].

La mortalité globale au cours de l'IRIS est faible, de l'ordre de 4,5 % et dans la plupart des études, pas différente des patients ayant le même taux de lymphocytes $CD4^+$ sans IRIS [6]. Cependant, elle serait peut-être sous-estimée car une étude autopsique sur 39 patients en Afrique du Sud avait montré que 73 % des patients ayant reçu un traitement antirétroviral précoce étaient morts d'un IRIS [13]. Une étude américaine récente a montré que la mortalité est multipliée par deux en cas de survenue d'IRIS après avoir ajusté sur le taux des CD4 [10]. Le risque de décès augmente surtout en cas d'IRIS touchant le système nerveux central et selon le type d'IO. Au cours de l'IRIS lié à la cryptococcose neuro-méningée, la mortalité atteint 20 % alors que, dans l'IRIS-TB, elle représente 3,2 % des cas [6].

L'histoire naturelle de l'IRIS est très différente selon la présentation clinique. L'IRIS paradoxal survient plus précocement que l'IRIS démasquant une IO (27 jours versus 80 jours) et sous une forme plus sévère [14]. L'IRIS-TB et l'IRIS associé à la cryptococcose représentent plus de la moitié des cas d'IRIS paradoxal alors qu'ils sont rarement décrits en cas d'IRIS démasquant.

Les facteurs de risque de survenue d'un IRIS classiquement décrits sont [7-9,11,12,15] :

- une infection VIH à un stade avancé avec un taux de lymphocytes $CD4^+$ bas et une charge virale VIH plasmatique élevée ;
- une IO disséminée en cours de traitement ;
- l'introduction précoce des ARV après le début du traitement d'une IO pour l'IRIS paradoxal ;
- une réponse immunovirologique forte sous ARV avec une décroissance rapide de la charge virale VIH plasmatique souvent associée à une augmentation des CD4.

En cas d'IRIS démasquant une IO, en particulier une tuberculose, les facteurs de risque retrouvés sont une perte de poids supérieure à 10 %, une anémie, un taux de CRP élevé et la présence d'adénopathies sur la radiographie thoracique [12].

Physiopathologie de l'IRIS

Les données physiopathologiques de l'IRIS sont encore assez limitées et dépendent du pathogène en cause. Cependant, la réaction inflammatoire disproportionnée en rapport avec l'activation excessive du système immunitaire déclenchée par la mise sous ARV est la caractéristique commune à tous les IRIS [16]. La lymphopénie $CD4$ induite par le VIH se restaure à l'initiation du traitement antirétroviral avec la circulation de cellules T mémoires effectrices produisant de

façon exagérée des cytokines pro-inflammatoires. L'hypothèse d'un déficit qualitatif des cellules T régulatrices impliquées dans le contrôle de l'activation de la réponse immunitaire spécifique est évoquée mais reste à confirmer.

Le mécanisme de l'IRIS associé aux infections mycobactériennes et fongiques est une réponse lymphocytaire T CD4 de type Th1 excessive avec hyperproduction d'interféron- γ , interleukines-6, -12 et de *Tumor necrosis factor* (TNF)- α retrouvés dans les tissus, le sérum et le liquide céphalorachidien des patients [17], associés à une dysrégulation de l'immunité innée impliquant les macrophages et les cellules NK.

Dans le cas des IRIS liés aux infections virales et en particulier les virus de la famille *Herpes* et le virus JC, la physiopathologie est moins connue et semble due à une réponse T CD8 cytotoxique excessive.

Des prédispositions génétiques selon le type d'infection associée à l'IRIS sont décrites telles qu'un polymorphisme des gènes codant pour l'interleukine-6 et -12 dans les IRIS survenant au cours d'infections à mycobactéries et certains génotypes HLA dans les IRIS à cytomégalovirus (CMV) [18].

Formes cliniques d'IRIS selon le pathogène

Les manifestations cliniques de l'IRIS sont très variées et dépendent du type de pathogène impliqué. Tous les micro-organismes responsables d'IO peuvent provoquer un IRIS. Cependant, les mycobactéries, le cryptocoque, le CMV et le virus JC sont les principaux agents responsables d'IRIS (Tableau 1).

Tuberculose

Mycobacterium tuberculosis est l'agent infectieux le plus fréquemment à l'origine d'IRIS. L'*International Network for Studies in HIV-associated IRIS* (INSHI) a validé une définition de l'IRIS-TB, en distinguant la forme paradoxale et l'IRIS démasquant (Tableau 2) [19,20]. La forme paradoxale de l'IRIS-TB (pulmonaire et extrapulmonaire) survient chez 8 à 43 % des patients après la mise sous ARV [6]. Sa fréquence varie selon le délai d'instauration des ARV par rapport au traitement antituberculeux, le taux de lymphocytes CD4⁺ à l'instauration du traitement antirétroviral et la localisation de la tuberculose. Ainsi lorsque les ARV sont débutés deux semaines après le début du traitement antituberculeux, le risque d'IRIS est multiplié par 2,5 par rapport à un traitement différé à huit semaines avec des formes plus sévères pouvant conduire à un décès [15,21]. De même, le risque de survenue d'IRIS est quatre fois supérieur pour les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 50/mm³ par rapport à ceux ayant plus de 200 lymphocytes CD4⁺/mm³ [21].

Tableau 1 Agents infectieux associés à la survenue d'un syndrome de restauration immunitaire et leur fréquence

Agent infectieux	Fréquence
Mycobactéries	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8 à 43 % [6]
<i>M. avium</i> complex	3,5 % [28] si CD4 ⁺ <100/mm ³
<i>M. leprae</i>	Séries de cas
Champignons	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2 à 50 % [6]
<i>Candida</i>	23 % [10]
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5 à 19 % [32]
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Séries de cas
Virus	
Cytomégalovirus	18 à 63 % [6]
JC virus	8 à 23 % [6]
Varicelle-zona virus	12 % [6]
<i>Herpes simplex</i> virus	12 % [10]
HHV8	7 % [6]
Hépatites virales B et C	Séries de cas
Parasites	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Séries de cas
<i>Leishmania</i>	Séries de cas

L'IRIS paradoxal est observé durant les 2-3 semaines suivant l'introduction des ARV. Les manifestations les plus fréquentes sont la fièvre, l'apparition ou l'aggravation d'adénopathies et d'infiltrats pulmonaires. Les patients présentant une tuberculose pulmonaire peuvent développer une atteinte extrapulmonaire initialement non diagnostiquée [22]. Les prélèvements bactériologiques peuvent retrouver des BAAR à l'examen direct mais la culture est négative.

L'IRIS démasquant une tuberculose est rare (1 à 5 % des cas) et probablement sous-estimé. Or le retard au diagnostic de tuberculose active conduit à une augmentation de la mortalité durant les trois premiers mois après l'initiation des ARV [23]. Le taux de mortalité par IRIS-TB est faible mais peut atteindre 25 % en cas de tuberculose neuroméningée [24]. De ce fait, l'existence d'une atteinte neuroméningée est une contre-indication à initier précocement le traitement ARV.

Cryptococcose

Comme pour l'IRIS-TB, l'INSHI a également publié une définition de l'IRIS, en distinguant la forme paradoxale et l'IRIS démasquant [25]. L'IRIS paradoxal lié à la cryptococcose survient chez 8 à 50 % des patients après la mise sous ARV avec un taux de mortalité élevé [6]. Ce risque de décès augmente si le traitement antirétroviral est

Tableau 2 Définition internationale du syndrome de restauration immunitaire (IRIS) lié à la tuberculose (IRIS-TB) [19]**IRIS-TB paradoxal**

Diagnostic de TB selon les critères OMS et réponse initiale au traitement antituberculeux (sauf si antirétroviraux <2 semaines)

ET critères cliniques (manifestations nouvelles ou s'aggravant dans les trois mois suivant l'initiation des antirétroviraux)

Au moins un critère majeur ou deux critères mineurs :

Critères majeurs : apparition ou aggravation

- atteinte tissulaire focalisée (adénopathie, arthrite)
- signes radiologiques évocateurs de TB
- atteinte du système nerveux central (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)

ET exclusion des explications alternatives si possible :

- échec du traitement antituberculeux avec résistance documentée
- mauvaise observance au traitement antituberculeux
- autre infection opportuniste ou cancer
- toxicité médicamenteuse

IRIS démasquant TB

Diagnostic de TB dans les trois mois suivant l'initiation des antirétroviraux

ET un des deux critères suivants :

- présentation clinique inflammatoire atypique
- aggravation paradoxale après initiation du traitement antituberculeux



Fig. 1 Syndrome de restauration immunitaire paradoxal lié à la cryptococcose (adénopathies médiastinales nécrotiques)

introduit précocement lorsque la cryptococcose n'est pas microbiologiquement contrôlée sous traitement antifongique [26]. Les manifestations peuvent se voir un à dix mois suivant l'introduction des ARV avec une méningite dans 70 % des cas à culture négative ou bien des adénopathies nécrotiques (Fig. 1), des pneumonies ou des cryptococcomes. La forme d'IRIS démasquant la cryptococcose ne représente que 1 à 2 % des cas.

Infection à CMV

L'IRIS lié à l'infection à CMV est fréquemment décrit, de 18 à 63 % des cas sous la forme d'IRIS paradoxal [6]. Il s'agit de rétinites ou d'uvéites inflammatoires ayant un bon pronostic fonctionnel [27].

Infection à *Mycobacterium avium* complex (MAC)

L'IRIS associé à l'infection à MAC est décrit chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4⁺ <100/mm³ dans 3,5 % des cas, sous la forme d'IRIS démasquant l'IO pour 75 % des patients conduisant au décès chez 4 % des malades [28]. Les signes apparaissent en moyenne trois semaines après l'initiation des ARV, à type de fièvre et d'adénopathie isolée le plus souvent ou bien d'atteinte pulmonaire.

Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La contribution de l'IRIS dans l'aggravation clinique de la LEMP après la mise en route des ARV est difficile à distinguer de l'histoire naturelle défavorable de cette maladie [29]. L'IRIS paradoxal à l'infection par le virus JC est estimé à 16 % des patients [6] et se manifeste environ trois mois après le début des ARV. La survie des patients ayant un IRIS démasquant une LEMP est plus longue que celle des patients développant l'IRIS paradoxal [30].

L'IRIS lié à la LEMP se caractérise par la présence de lésions radiologiques non retrouvées habituellement dans la LEMP. L'IRM cérébrale peut mettre en évidence une prise de contraste dans les territoires de la LEMP ainsi qu'un effet de masse et un hypersignal en T2/FLAIR qui sont dus à l'intensité de la réponse inflammatoire. La prise de contraste des lésions est un facteur de bon pronostic de l'IRIS. La biopsie cérébrale montre une inflammation atypique dans la LEMP avec une prédominance de lymphocytes T CD8⁺ [31].

Autres agents pathogènes moins fréquemment décrits

L'IRIS associé à la pneumocystose, très peu décrit, apparaît précocement après la mise en route des ARV (Fig. 2) sous la forme d'IRIS paradoxal survenant dans les pneumocystoses sévères hypoxémiantes, favorisée par l'arrêt de la corticothérapie [32].

L'IRIS lié à la maladie de Kaposi se présente sous la forme paradoxale chez des patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 plus élevé. En cas d'atteinte viscérale de la maladie de Kaposi, le pronostic est sombre avec 50 % de décès [33,34].

L'IRIS est également décrit en cas de co-infections avec les hépatites virales chroniques B et C, se manifestant par une élévation des transaminases chez 25 % de patients après l'initiation du traitement antirétroviral, pouvant conduire à une hépatite fulminante et au décès. Une toxicité médicamenteuse doit toujours être éliminée [35].

Seulement quelques cas d'IRIS liés à la toxoplasmose cérébrale sont décrits dans la littérature bien que la toxoplasmose soit l'IO du système nerveux central la plus fréquente [36].

Prise en charge thérapeutique et prévention de l'IRIS

Le traitement de l'IRIS n'est actuellement pas codifié. Pour les cas d'IRIS démasquant une IO, le traitement de cette infection doit être introduit rapidement. Pour les cas d'IRIS paradoxal, il convient de s'assurer de l'efficacité du traitement de l'infection en cours (bonne observance, interactions médicamenteuses en particulier entre la rifampicine et les inhibiteurs de protéase [IP] pour les cas d'IRIS-TB, ou bien entre le fluconazole et les IP pour les cas d'IRIS lié à la cryptococcose et enfin une résistance aux anti-infectieux comme, par exemple, une tuberculose multirésistante [37]).

Dans la majorité des cas, l'IRIS est modéré et son évolution est favorable sous traitement symptomatique (antalgique et antipyrétique). Le traitement antirétroviral doit être toujours poursuivi, sauf en cas d'IRIS grave engageant le pronostic vital. Il n'a pas été mis en évidence qu'une molé-

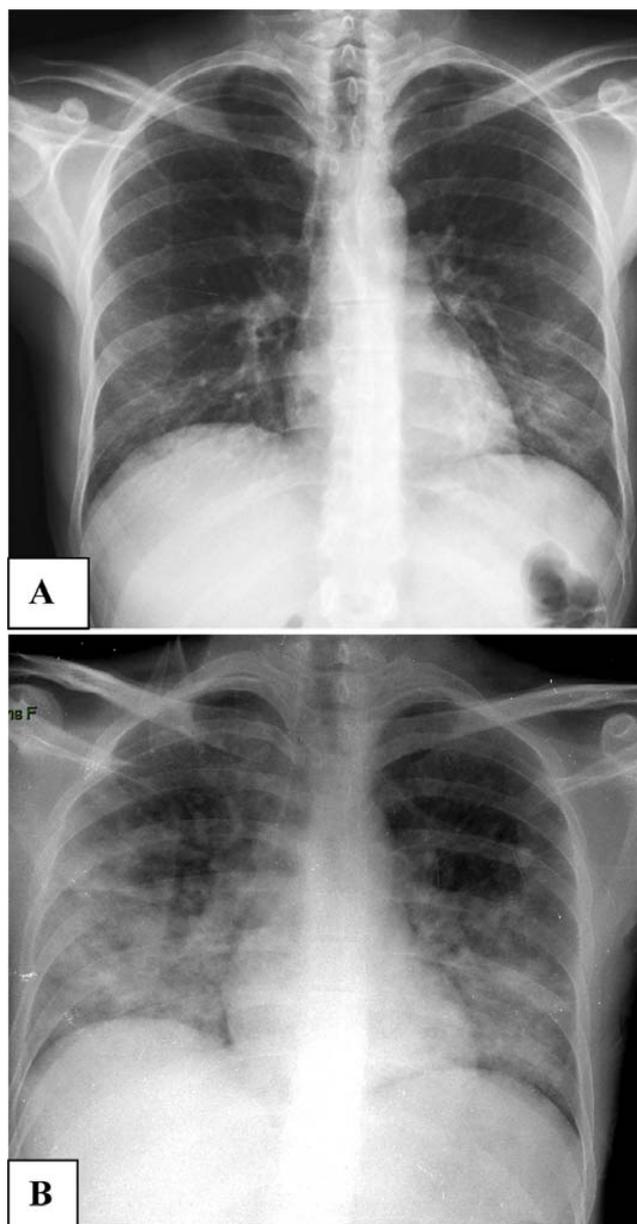


Fig. 2 Syndrome de restauration immunitaire (IRIS) démasquant une pneumocystose. A. Avant de débiter les ARV. B. Après 9 jours d'ARV

cule antirétrovirale puisse être plus souvent pourvoyeuse d'IRIS qu'une autre. L'utilisation d'un traitement ARV de type anti-CCR5 ne réduit pas la fréquence et la sévérité de l'IRIS bien qu'ayant un effet anti-inflammatoire [38].

La corticothérapie par voie générale a démontré son efficacité seulement chez les patients présentant un IRIS-TB dans une étude prospective randomisée contre placebo, en termes de durée d'hospitalisation, d'état général et d'images sur la radiographie thoracique [39]. Le schéma thérapeutique proposé est une posologie de 1,5 mg/Kg/j de prednisone pendant deux semaines puis 0,75 mg/Kg/j pendant deux

semaines. Cependant les rechutes sont fréquentes à l'arrêt des corticoïdes et les effets indésirables importants, en particulier chez les patients les plus immunodéprimés. Dans tous les cas, avant de débiter la corticothérapie, il faut effectuer un déparasitage systématique par ivermectine chez les patients originaires ou ayant voyagé en zones tropicales et subtropicales. Il est nécessaire de surveiller la virémie à CMV (réalisation d'une PCR CMV) sous corticoïdes et discuter d'un traitement par valganciclovir si elle est positive.

La corticothérapie semble améliorer le pronostic des IRIS liés à une LEMP si elle est débutée précocement dans les formes sévères [40].

L'enjeu essentiel en cas d'IO est de déterminer le délai d'initiation du traitement antirétroviral par rapport au début du traitement de l'IO. L'introduction précoce des ARV, deux semaines après le début du traitement de l'IO, permet de réduire le risque de décès [41].

Cependant, dans le sous-groupe des patients traités pour une cryptococcose ou une méningite tuberculeuse, le pronostic semble meilleur si l'initiation des ARV est différée à deux mois après le début du traitement de l'IO [42–44]. Pour les patients déjà traités pour une tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire (en excluant une localisation neuroméningée), la mise en route précoce des ARV, de deux à quatre semaines après le début des antituberculeux, a montré un bénéfice significatif en termes de réduction de mortalité chez les malades ayant un taux de lymphocytes $CD4^+ < 50/mm^3$ et ce malgré l'augmentation de risque de survenue d'IRIS [15,45,46].

La prévention de la survenue d'un IRIS repose sur quelques points importants :

- initiation plus précoce des ARV au cours de l'infection VIH avant l'installation d'une immunodépression profonde ;
- recherche systématique d'une infection opportuniste avant l'introduction des ARV ;
- dépistage des infections latentes [47] ;
- délai d'introduction des ARV retardé chez les patients avec le diagnostic de tuberculose méningée ou de cryptococcose.

Conclusion

L'IRIS est connu depuis plus de 20 ans au cours de l'infection par le VIH [48]. Cependant, il n'y a toujours pas de recommandations consensuelles pour sa prise en charge. Le bénéfice des ARV chez les patients très immunodéprimés par le VIH est clairement établi et le risque d'IRIS sous traitement ne doit pas retarder sa mise en route, exception faite des atteintes du système nerveux central au cours de la tuberculose ou de la cryptococcose dans lesquelles le délai optimal pour initier le traitement reste à définir.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, the Swiss HIV Cohort Study (2005) Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 366:378–84
2. Battegay M, Nüesch R, Hirschel B, Kaufmann GR (2006) Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 6:280–7
3. Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, et al (2009) Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. *Clin Infect Dis* 49:1424–32
4. French MA, Price P, Stone SF (2004) Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 18:1615–27
5. Robertson J, Meier M, Wall J, et al (2006) Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 42:1639–46
6. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al (2010) Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases* 10:251–61
7. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al (2005) Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 19:399–406
8. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ (2006) Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 42:418–27
9. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A (2008) Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS* 22:601–10
10. Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, et al (2012) Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. *AIDS* 26:721–30
11. Grant PM, Komarow L, Andersen J, et al (2010) Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One* 5:e11416
12. Haddow LJ, Moosa MY, Mosam A, et al (2012) Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. *PLoS One* 7:e40623
13. Wong EB, Omar T, Setlhako GJ, et al (2012) Causes of death on antiretroviral therapy: a post-mortem study from South Africa. *PLoS One* 7:e47542
14. Hoyo-Ulloa I, Belaunzaran-Zamudio PF, Crabtree-Ramirez B, et al (2011) Impact of the immune reconstitution inflammatory syndrome on mortality and morbidity in HIV-infected patients in Mexico. *Int J Infect Dis* 15:408–14
15. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al (2011) Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 365:1471–81
16. Martin-Blondel G, Mars LT, Liblau RS (2012) Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *Curr Opin Infect Dis* 25:312–20
17. French MA (2009) Immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 48:101–7

18. Price P, Murdoch DM, Agarwal U, et al (2009) Immune restoration diseases reflect diverse immunopathological mechanisms. *Clin Microbiol Rev* 22:651–63
19. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al (2008) Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 8:516–23
20. Haddow LJ, Moosa MY, Easterbrook PJ (2010) Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 24:103–8
21. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, et al (2012) The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPiT trial. *Ann Intern Med* 157:313–24
22. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R (2007) Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 21:335–41
23. Koenig SP, Riviere C, Leger P, et al (2009) High mortality among patients with AIDS who received a diagnosis of tuberculosis in the first 3 months of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 48:829–31
24. Marais S, Meintjes G, Pepper DJ, et al (2013) Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis* 56:450–60
25. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, et al (2010) Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis* 10:791–802
26. Lortholary O, Fontanet A, Memain N, et al (2005) Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 19:1043–9
27. Lin YC, Yang CH, Lin CP, et al (2008) Cytomegalovirus retinitis and immune recovery uveitis in AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy in Taiwanese. *Ocul Immunol Inflamm* 16:83–7
28. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al (2005) Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 41:1483–97
29. Martin-Blondel G, Delobel P, Blancher A, et al (2011) Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV. *Brain* 134:928–46
30. Post MJ, Thurnher MM, Clifford DB, et al (2012) CNS-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in the Setting of HIV Infection, Part 1: Overview and Discussion of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Cryptococcal-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* [Epub ahead of print]
31. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, et al (2002) Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 35:1250–7
32. Crothers K, Huang L (2009) Pulmonary complications of immune reconstitution inflammatory syndromes in HIV-infected patients. *Respirology* 14:486–94
33. Bower M, Nelson M, Young AM, et al (2005) Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 23:5224–8
34. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, et al (2012) Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis* 54:424–33
35. Crane M, Oliver B, Matthews G, et al (2009) Immunopathogenesis of hepatic flare in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfected individuals after the initiation of HBV-active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 199:974–81
36. Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, et al (2010) Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: a case series and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:691–3
37. Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, et al (2009) Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis* 48:667–76
38. Sierra-Madero JG, Tierney A, Rasso M, et al (2013) Efficacy and Safety of Maraviroc to Prevent Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in High-risk Subjects Initiating ART: 24-Week Results of a Randomized, Placebo-controlled Trial. Session 54, Poster 182LB, 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3–6 March 2013, Atlanta
39. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al (2010) Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 24:2381–90
40. Tan K, Roda R, Ostrow L, et al (2009) PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 72:1458–64
41. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al (2009) Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 4:e5575
42. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al (2010) Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy in concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 50:1532–8
43. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al (2013) Early Versus Delayed Antiretroviral Therapy and Cerebrospinal Fluid Fungal Clearance in Adults With HIV and Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis* 56:1165–73
44. Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al (2011) Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 52:1374–83
45. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al (2011) Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 365:1492–501
46. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al (2011) Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 365:1482–91
47. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF (2013) Tuberculosis. *N Engl J Med* 368:745–55
48. French MA, Mallal SA, Dawkins RL (1992) Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS* 6:1293–7