

Probables syndromes de restauration immunitaire lors de la mise sous traitement antirétroviral chez des patients traités pour tuberculose : à propos de deux observations au Gabon.

J. Iba-Ba (1), M. Igala (1), J.B. Mipinda (2), R. Bignoumba Ibouili (1), E. Eke (2), R. Makandja (2), F. Moubamba (2), C. Nzamba (3), S. Coniquet (1), J.B. Moussavou Kombila (1) & J.B. Boguikouma (1)

(1) Service de médecine A, Centre hospitalier de Libreville, BP 2228, Libreville, Gabon. E-mail : ibabajose@yahoo.fr

(2) Service de cardiologie

(3) Centre de traitement ambulatoire (CTA).

Article n° 3303. "Clinique". Reçue le 22 juillet 2008. Acceptée le 14 octobre 2008.

Summary: Two cases of probable immune restoration syndrome under antiretroviral treatment in patients treated for tuberculosis in Gabon.

Tuberculosis can be reactivated under specific treatment, as immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), in HIV patients under antiretroviral treatment. We report two observations of tuberculosis exacerbation with extension to other territories (lymph node and pericarditis) occurring 3 weeks and 4 months after administration of tuberculosis treatment, with a favourable development, in absence of rehabilitation or addition of complementary therapy. These observations show the necessity of increased surveillance on the short, medium and long term in patients with both treatment for tuberculosis and antiretroviral treatment.

Résumé :

Une tuberculose peut se voir réactivée sous traitement antituberculeux, au cours d'un syndrome de restauration immunitaire (SRI), chez le patient VIH sous traitement antirétroviral. Nous rapportons deux observations d'exacerbation de tuberculose avec une extension à d'autres territoires (ganglionnaire et péricardique) survenant à 3 semaines et 4 mois de l'instauration du traitement antituberculeux, avec une évolution favorable en l'absence de réadaptation thérapeutique ou d'adjonction de thérapie complémentaire. Ces observations montrent la nécessité, chez les patients à la fois sous traitement antituberculeux et traitement antirétroviral, d'une surveillance accrue sur le court, moyen et long terme.

**immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)
HIV
tuberculosis
antiretroviral therapy
Libreville
Gabon
Sub Saharan Africa**

**syndrome
de restauration immunitaire (SRI)
VIH
tuberculose
traitement antirétroviral
Libreville
Gabon
Afrique intertropicale**

Introduction

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine expose à une facilité de survenue d'affections opportunistes survenant à partir d'un taux de CD4 < 200/mm³. La mise sous traitement antirétroviral s'accompagne d'une réduction de la charge virale doublée d'une exagération de l'amplification de la réponse immunitaire au niveau de foyers quiescents infectieux et/ou tumoraux uniques ou multiples, réalisant le syndrome de restauration immunitaire (SRI). À ce jour, très peu de données dans la revue de la littérature d'Afrique noire sont disponibles concernant ce syndrome.

Nous rapportons 2 observations de syndrome de restauration immunitaire survenant sous traitement antituberculeux, sous la forme d'une extension multifocale de tuberculose chez 2 patientes noires africaines.

Observation N° 1

Une patiente de 35 ans, sans antécédents, présentait une tuberculose pulmonaire à microscopie positive documentée, conco-

mitante de la découverte d'une séropositivité au VIH1 pour laquelle le taux de CD4 était à 145/mm³ et la charge virale non réalisable. À 4 mois de l'association d'un traitement antituberculeux (HRZE 2 mois, puis HR 4 mois) et antirétroviral (lamivudine 300 mg/jour, stavudine 60 mg/jour et efavirenz 600 mg/jour), apparaissaient des adénopathies sus-claviculaires gauches indolores et mobiles et une dyspnée de stade II (classification NYHA) d'aggravation rapide en stade IV, motivant l'hospitalisation de la patiente.

Son état général restait conservé, elle était apyrétique, la pression artérielle à 90/60 mm Hg et le pouls régulier à 112 bpm/mn. Les éléments pertinents cliniques se résumaient à 2 adénopathies supra-centimétriques sus-claviculaires gauches et à un frottement péricardique avec signes de bas débit cardiaque. La vitesse de sédimentation était à 96 mm (N<10), le fibrinogène à 10,7 g/l (N : 2 -4). L'héogramme retrouvait 4666 leucocytes/mm³, une anémie à 10,68 g/dl et 296 000 plaquettes/mm³; avec contrôle de CD4 à 339/mm³. La radiographie du thorax retrouvait une cardiomégalie (index cardiothoracique à 0,69); l'échographie cardiaque : une péricardite minime à modérée avec hypokinésie septale sans éléments de dysfonction; l'échographie abdominale : des adénopathies uniques, lombo-aortique (27 x 20 mm), spléno-portale (29 x 16 mm) et cœlio-mésentérique (26 x 15 mm); et l'échographie cervicale : deux adénopathies sus-claviculaires gauches, respectivement de 13 x 19 mm et 20 x 11 mm, dont

la plus importante était biopsiée et chez qui l'histologie retrouvait un granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse. Deux diagnostics étaient alors discutés : une résistance primaire au traitement antituberculeux (qui semblait peu probable tenant compte des données épidémiologiques gabonaises de résistance primaire se situant à 5 %) *versus* un IRIS. L'évolution favorable sous poursuite du traitement antituberculeux maintenu aux mêmes doses, caractérisée par la régression significative des adénopathies en 2 semaines, avec tendance à la disparition, la normalisation de l'état respiratoire, des paramètres inflammatoires et de l'index cardio-thoracique, concomitamment à la majoration du taux de CD4 sous traitement antirétroviral, faisait retenir le diagnostic d'IRIS. Le traitement antituberculeux était maintenu et prolongé pour une durée de 4 mois et le traitement antirétroviral poursuivi.

Observation N° 2

Une patiente de 38 ans, VIH1+, de charge virale non réalisable, avec un taux de CD4 à 88/mm³, était mise sous traitement anti-rétroviral associant lamivudine 300 mg/jour, stavudine 60 mg/jour et efavirenz 600 mg/jour. À trois semaines du traitement antirétroviral, elle était hospitalisée pour toux productive fébrile avec altération de l'état général. Son index de masse corporelle était de 19 kg/m² (18,5-20), la température de 38,2 °C, la tension artérielle de 110/90 mm Hg et le pouls de 96 bpm. L'examen clinique retrouvait essentiellement une hépatomégalie développée aux dépens du foie droit (flèche hépatique à 19 cm), à bord inférieur mousse et à surface lisse, sans reflux hépato-jugulaire. La vitesse de sédimentation était de 96 mm à la première heure (N<10), avec à l'hémogramme 3 120 leucocytes/mm³, une anémie à 6,7 g/dl, sans thrombopénie. Le taux de CD4 était contrôlé à 96/mm³. L'activité des ASAT et des ALAT était à 2 fois la normale. La radiographie thoracique retrouvait un syndrome interstitiel fait d'opacités micro et macronodulaires, avec une intradermoréaction (IDR) à 10 unités de tuberculine, positive à 18 mm chez une patiente sans vaccination par le BCG depuis plus de 20 ans. Les tubages gastriques étaient négatifs. La conjonction des données épidémiologiques, des signes d'imprégnation tuberculeuse, de la positivité de l'IDR, des images radiologiques et d'un terrain d'immunodépression favorisant, faisait retenir le diagnostic de tuberculose et initier une quadrithérapie antituberculeuse (HRZE 2 mois, HR 4 mois).

L'évolution était marquée par l'apparition à J₁₅ du traitement antituberculeux d'une hyperthermie à 38 °C concomitante d'un agglomérat d'adénopathies latéro-cervicales gauches, indolores, facilement mobilisables, avec tendance à la fistulisation, sans hyperleucocytose à l'hémogramme et dont l'existence de lésions nécrotiques en leur sein à l'échographique était fortement suggestive d'adénites tuberculeuses.

L'apparition d'une apyrexie et d'une régression définitive des adénopathies en 17 jours sous traitement antituberculeux, maintenu aux mêmes doses, faisait retenir le diagnostic d'IRIS, malgré la stabilité du taux de CD4. Le traitement antituberculeux était poursuivi favorablement jusqu'à son terme, couplé au traitement antirétroviral.

Discussion

Si les mécanismes conduisant à l'IRIS semblent actuellement mieux compris, il ne semble pas exister dans la revue de la littérature de définition univoque concernant ce syndrome. Il peut se définir comme une réaction inflammatoire « paradoxale » en réponse à une infection infra-clinique (ou antérieurement traitée) ayant lieu pendant la phase de reprise de fonction du système immunitaire suite au traitement antirétroviral (17). Des critères diagnostiques ont été établis pour l'IRIS par SHELBURNE *et al.*, actuellement révisés, retenant :

– l'apparition de manifestations cliniques après l'introduction d'un traitement antirétroviral efficace (diminution de l'ARN VIH >1 log copies/ml) ;

- une augmentation habituelle des CD4, mais non constante ;
- des manifestations inflammatoires atypiques ;
- des manifestations non expliquées par une infection nouvellement acquise, un échec du traitement d'une infection préalablement identifiée (résistance, inobservance) ou un effet indésirable des thérapeutiques (4, 13, 14) qui fait de l'IRIS un diagnostic d'élimination.

L'intérêt de nos 2 observations d'IRIS réside dans la difficulté dans un pays en voie de développement comme le nôtre à établir ce diagnostic, du fait de la difficulté de répondre à tous les critères diagnostiques, notamment la charge virale, qui rend finalement le diagnostic d'IRIS probable. Chez nos 2 patients, malgré l'absence de charge virale, le diagnostic d'IRIS peut être retenu devant l'existence :

- d'une tuberculose pulmonaire documentée, contrôlée sous traitement antituberculeux, excluant de ce fait toute autre affection ;
- d'une exacerbation des signes cliniques, avec documentation d'une adénite tuberculeuse (échographie fortement évocatrice et histologie typique retrouvant un granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse), concomitant de la majoration du taux de CD4 de minime à majeure sous traitement antirétroviral ;
- d'une bonne tolérance pharmacologique hépatique, rénale et hématologique, excluant une toxicité médicamenteuse ;
- d'une bonne adhésion au traitement antituberculeux (patients inscrits dans le protocole DOTS, gage d'une meilleure adhésion du traitement antituberculeux) et antirétroviral, dont la prise en charge était concomitante ;
- d'une régression définitive des signes cliniques sous maintien du traitement antirétroviral et du traitement antituberculeux sans nécessité de réadaptation des doses ou d'adjonction d'un traitement complémentaire.

L'IRIS surviendrait dans les trois premiers mois de l'initiation du traitement anti-rétroviral, chez 15 à 25 % des patients (14) et particulièrement dans les deux premiers mois chez 15 à 45 % des patients sous traitement antirétroviral avec une affection opportuniste (1, 10, 15). Dans le contexte africain, LAWN *et al.* estiment difficile une évaluation de la prévalence continentale de l'IRIS, qu'ils situeraient malgré tout entre 25 et 43 % (5). Dans le cas spécifique du Gabon, la survenue de ces 2 observations sur une période de 2 mois, nous fait dire que l'IRIS est certainement sous estimée, car rarement diagnostiqué par les praticiens.

Si, dans la majorité des cas, l'IRIS est corrélé à une augmentation du taux de CD4 et à une réduction de la charge virale, parfois une stabilité ou une majoration lente du taux de CD4 peut être retrouvée, sans remise en cause du diagnostic, comme dans notre deuxième observation (15).

Les premières études concernant les anti-rétroviraux avaient clairement établi, en l'absence de résistance, l'efficacité de ces molécules sur la réduction de la virémie et l'augmentation du taux global de CD4, notamment de CD4 mémoire (CD45RO). Ces derniers CD4, dont la demi-vie est limitée, vont progressivement être remplacés par des CD4 dits naïfs (CD45RA) développant sur le plan évolutif une réponse immunologique humorale ou cellulaire adaptée, à l'origine de l'IRIS (6).

Les premières descriptions de l'IRIS concernaient les mycobactéries, *Mycobacterium* du complexe *avium* dès 1994 chez les patients traités par zidovudine, puis *Mycobacterium tuberculosis* (7, 10). Actuellement, la liste non exhaustive des affections opportunistes répertoriées s'est étendue à l'infection à VZV, la cryptococcose neuro-méningée, le sarcome de Kaposi,

la pneumocystose, les hépatites B et C, l'infection due à *Herpes simplex* et à papillomavirus, l'histoplasmose, etc. avec une atteinte inflammatoire pouvant toucher plusieurs organes et systèmes, notamment le foie, le pancréas, les poumons, les ganglions lymphatiques, les yeux, le tube digestif, la peau, les os et le rein.

De toutes les précédentes affections, l'association de l'IRIS avec la tuberculose demeure plus fréquente (3). En Afrique subsaharienne, ceci pourrait être expliqué par le caractère endémique de la tuberculose dans plusieurs pays, avec dans le cas du Gabon, l'association VIH-tuberculose retrouvée dans 26 % des cas (11). En Europe et aux États-Unis, l'incidence de l'association SRI-tuberculose varierait de 11 % à 45 % (1, 18). En Afrique, HURUY *et al.* en Éthiopie retrouvent, toutes affections opportunistes confondues, une prévalence de 17,2 % (32/186 cas) pour 22/32 tuberculeux (3) ; MURDOCK *et al.* en Afrique du sud 10,4 % (44/423) pour 18/44 tuberculeux (9) et COLEBUNDERS *et al.* en Ouganda une prévalence comprise entre 11 et 45 % (2).

Le délai entre le début du traitement antirétroviral et l'apparition de l'IRIS sous forme de tuberculose est variable selon les séries avec des extrêmes allant de moins d'une semaine à plusieurs mois (17), correspondant à celui retrouvé chez nos deux patients. Dans certaines observations, des IRIS ont été constatées à 2 ans (12, 15).

La réaction paradoxale retrouvée sous traitement antituberculeux dans nos deux observations chez des patients recevant des anti-rétroviraux est également retrouvée par NARITA *et al.* chez 12/33 patients (36 %) (10), tout comme chez MICHAILIDIS *et al.* pour 14/55 patients (25,5 %) (8). Tous les patients sous traitement antirétroviral ne développant pas systématiquement d'IRIS, STOLL *et al.* évoquent la possibilité d'une prédisposition génétique individuelle à développer ce syndrome (16).

Nos patients développent un IRIS sous un traitement antirétroviral associant lamivudine, stavudine, efavirenz, constituant le schéma de première ligne en Afrique du sud dans la série de MURDOCK *et al.* (9). Malgré tout, l'apparition d'un IRIS n'est pas spécifique d'un traitement antirétroviral spécifique, mais témoigne essentiellement d'une efficacité du traitement antirétroviral avec pour conséquence une amélioration de l'immunité.

Sur le plan thérapeutique, en cas d'IRIS sous la forme de tuberculose, le traitement antirétroviral doit être poursuivi parallèlement au traitement antituberculeux avec pour certains auteurs, la possibilité d'un recours aux anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens. Chez les patients avec dans le traitement antituberculeux de la rifampicine et dans le traitement antirétroviral de la névirapine, la névirapine devrait/pourrait être remplacée par l'efavirenz (18).

Conclusion

Une tuberculose en cours de traitement peut être exacerbée chez les patients VIH+ sous traitement antirétroviral, réalisant un IRIS. Il faut y penser, afin de ne pas évoquer à tort une résistance primaire aux antituberculeux.

Références bibliographiques

- BRETON G, DUVAL X, ESTELLAT C, POALETTI X, BONNET D *et al.* – Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral. *Clin Infect Dis*, 2004, **39**, 1709-1712.
- COLEBUNDERS R, JOHN L, HUYST V, KAMBUGU A, SCANO F & LYNEN L – Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, **10**, 946-953.
- HURUY K, MULU A, MENGISTU G, SHEWA-AMARE A, AKALU A *et al.* – Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome among HIV/AIDS Patients during Highly Active Antiretroviral Therapy in Addis Ababa, Ethiopia. *Jpn J Infect Dis*, 2008, **61**, 205-209.
- LAWN SD, BEKKER LG & MILLER RF – Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*, 2005, **5**, 361-373.
- LAWN SD & WOOD R – The epidemic of HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa: does this also impact non-HIV-infected individuals? *AIDS*, 2006, **20**, 1787-1788.
- LIPMAN M, BREEN R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis*, 2006, **19**, 20-25.
- MALLAL SA, JAMES IR & FRENCH MA – Detection of subclinical *Mycobacterium avium* intracellular complex infection in immunodeficient HIV-infected patients treated with zidovudine. *AIDS*, 1994, **8**, 1263-1269.
- MICHAILIDIS C, POZNIAK AL, MANDALIA S, BASNAYAKE S, NELSON MR & GAZZARD BG – Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther*. 2005 **10**, 417-422.
- MURDOCK DM, VENTER WD, 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**, 601-610.
- 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**, 157-161.
- NGOGHE D, TOUNG MVE M, NNEGUE S, OKOME NKOU-ME M, IBA BA J *et al.* – Séroprévalence du VIH au sein des tuberculeux de l'Hôpital de Nkembo à Libreville, Gabon. *Bull Soc Pathol Exot*. 2005, **98**, 121-122. <http://www.pathexo.fr/pages/articles/2005/2005-T98-2/2663.html>
- PHILLIPS P, BONNER S, GATARIC N, BAI T, WILCOX P *et al.* – Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis*, 2005, **41**, 1483-1497.
- SHELburne SA 3RD, HAMILL RJ, RODRIGUEZ-BARRADAS MC, GREENBERG SB, ATMAR RL *et al.* – Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)*, 2002, **81**, 213-227.
- SHELburne SA, MONTES M & HAMILL RJ – Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother*, 2006, **57**, 167-170.
- SHELburne SA, VISNEGARWALA F, DARCOURT J, GRAVISS EA, GIORDANO TP *et al.* – Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2005, **19**, 399-406.
- STOLL M & SCHMIDT RE – Adverse events of desirable gain in immunocompetence: the Immune Restoration Inflammatory Syndromes. *Autoimmun Rev*, 2004, **3**, 243-249.
- STOLL M & SCHMIDT RE – Immune restoration inflammatory syndromes: apparently paradoxical clinical events after the initiation of HAART. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2004, **1**, 122-127.
- WENDEL KA, ALWOOD KS, GACHUHI R, CHAISSON RE, BISHAI WR & Sterling TR – Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV- infected persons. *Chest*, 2001, **120**, 193-197.