



faculté de
médecine et
de **p**harmacie
Université
de Poitiers



IRIS et infections fongiques invasives

Blandine Rammaert

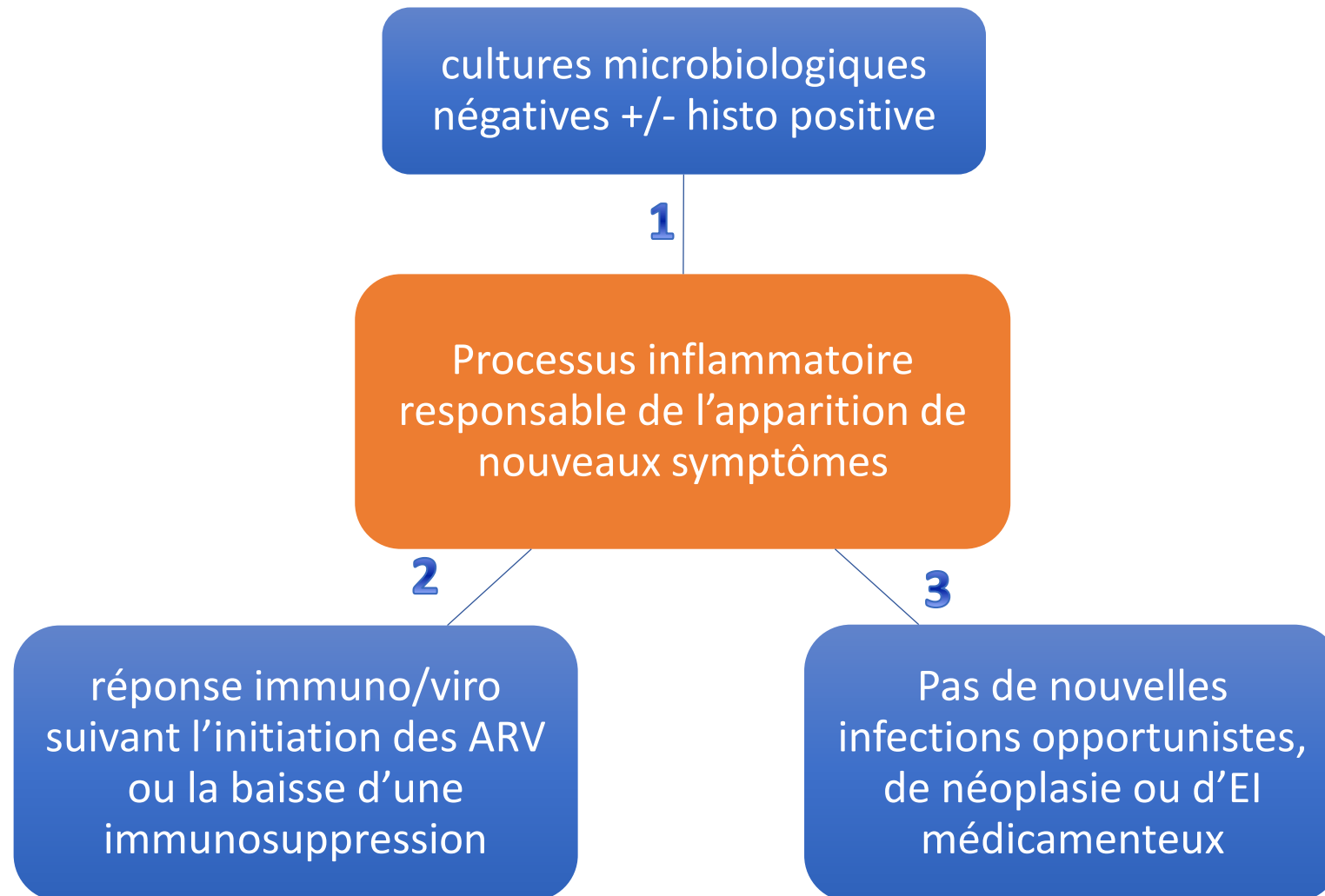
Maladies infectieuses et tropicales, CHU Poitiers ; INSERM U1070

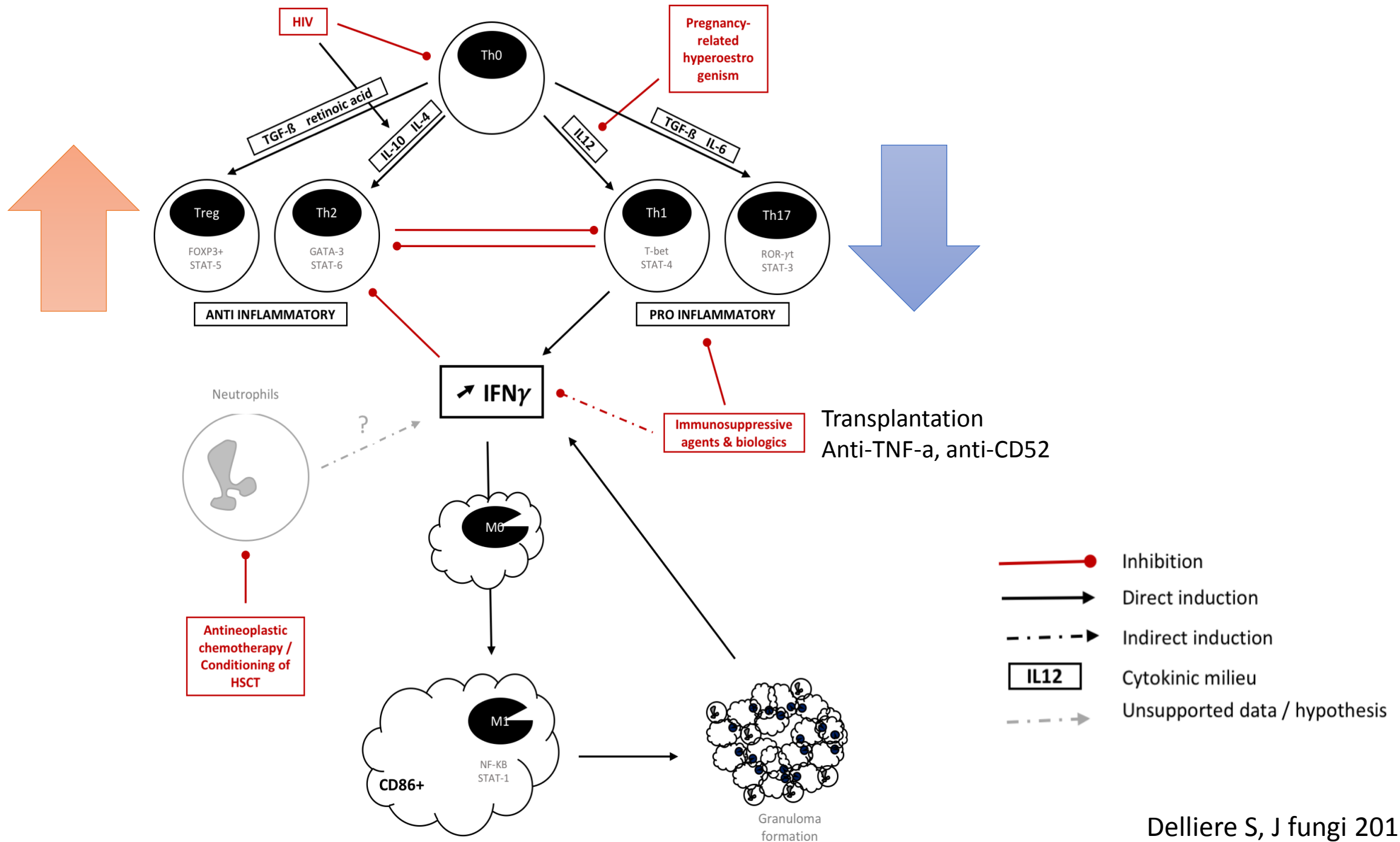
blandise.rammaert.paltrie@univ-poitiers.fr

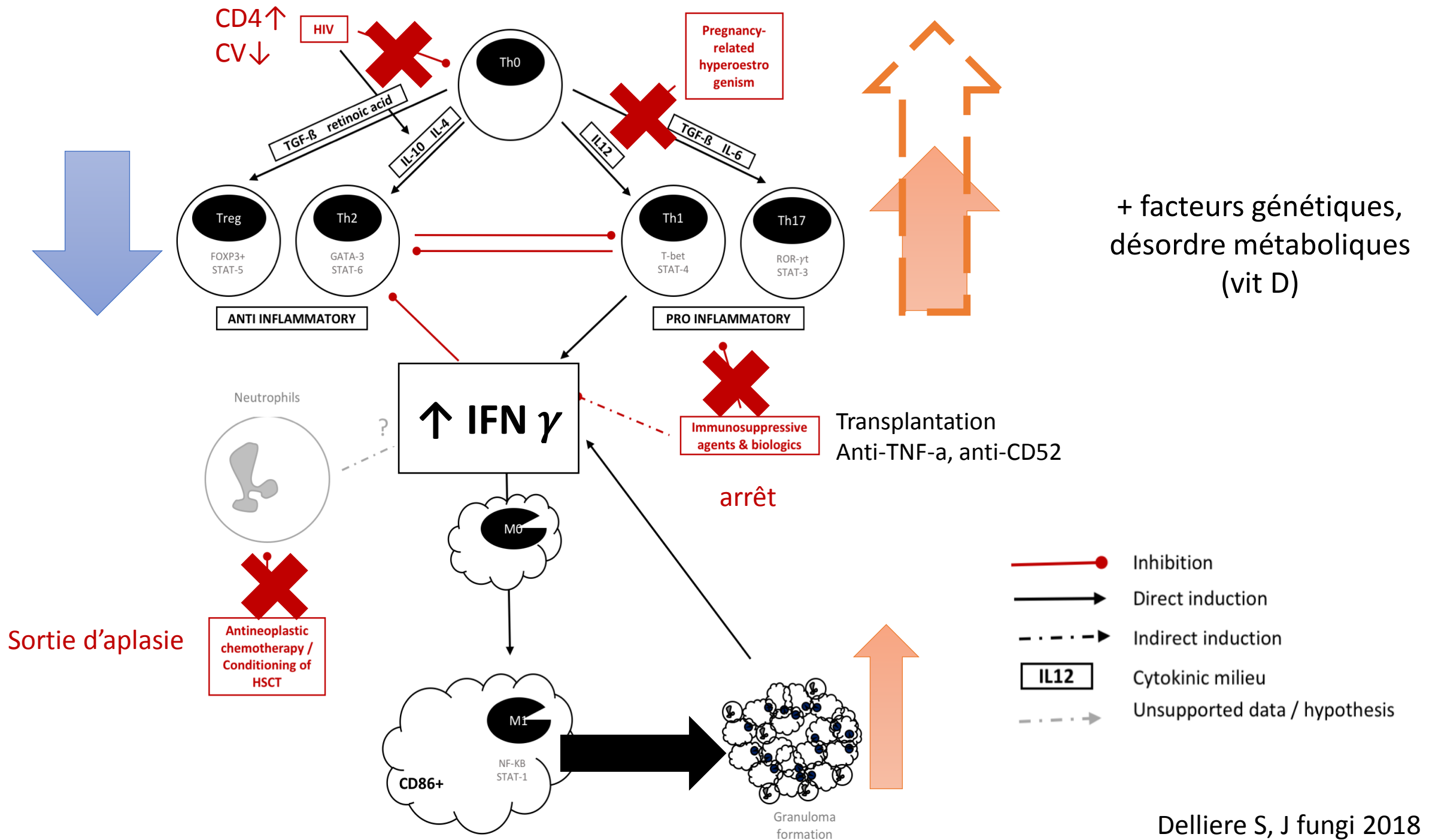
31 janvier 2019

DESC maladies infectieuses et tropicales

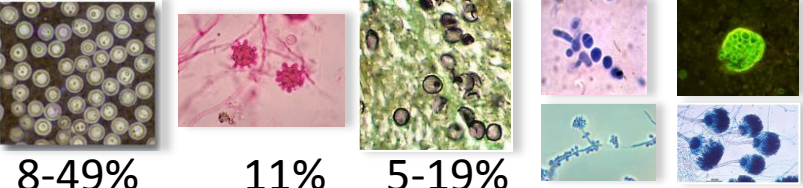
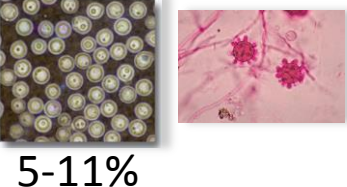
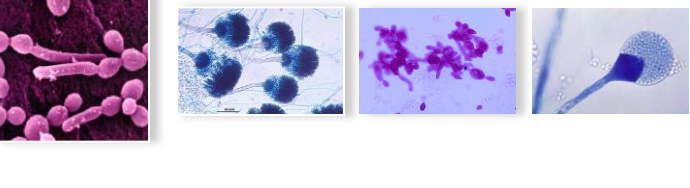
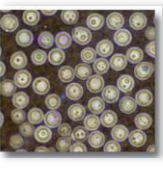
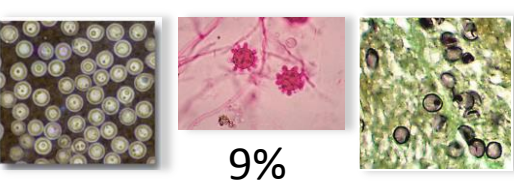
Qu'est-ce qu'un IRIS ?








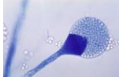






Quels champignons ?

VIH	 <p>8-49% 11% 5-19%</p>
Transplantation	 <p>5-11%</p>
Hématologie	
Grossesse	
Anti-TNF anti-CD52	 <p>9%</p>

-  *Cryptococcus spp.*
-  *P. jirovecii*
-  *H. capsulatum*
-  *P. marneffei*
-  *C. immitis*
-  *Aspergillus spp.*
-  *Candida spp.*
-  *G. capitatum*
-  *S. schenckii*
-  *Mucorales*


Quels champignons ?


VIH 1		2 			
Transplantation					
Hématologie 3					
Grossesse					
Anti-TNF anti-CD52		2 			

 *Cryptococcus spp.*

 *P. jirovecii*


 *H. capsulatum*


 *P. marneffeii*

 *C. immitis*

 *Aspergillus spp.*

 *Candida spp.*

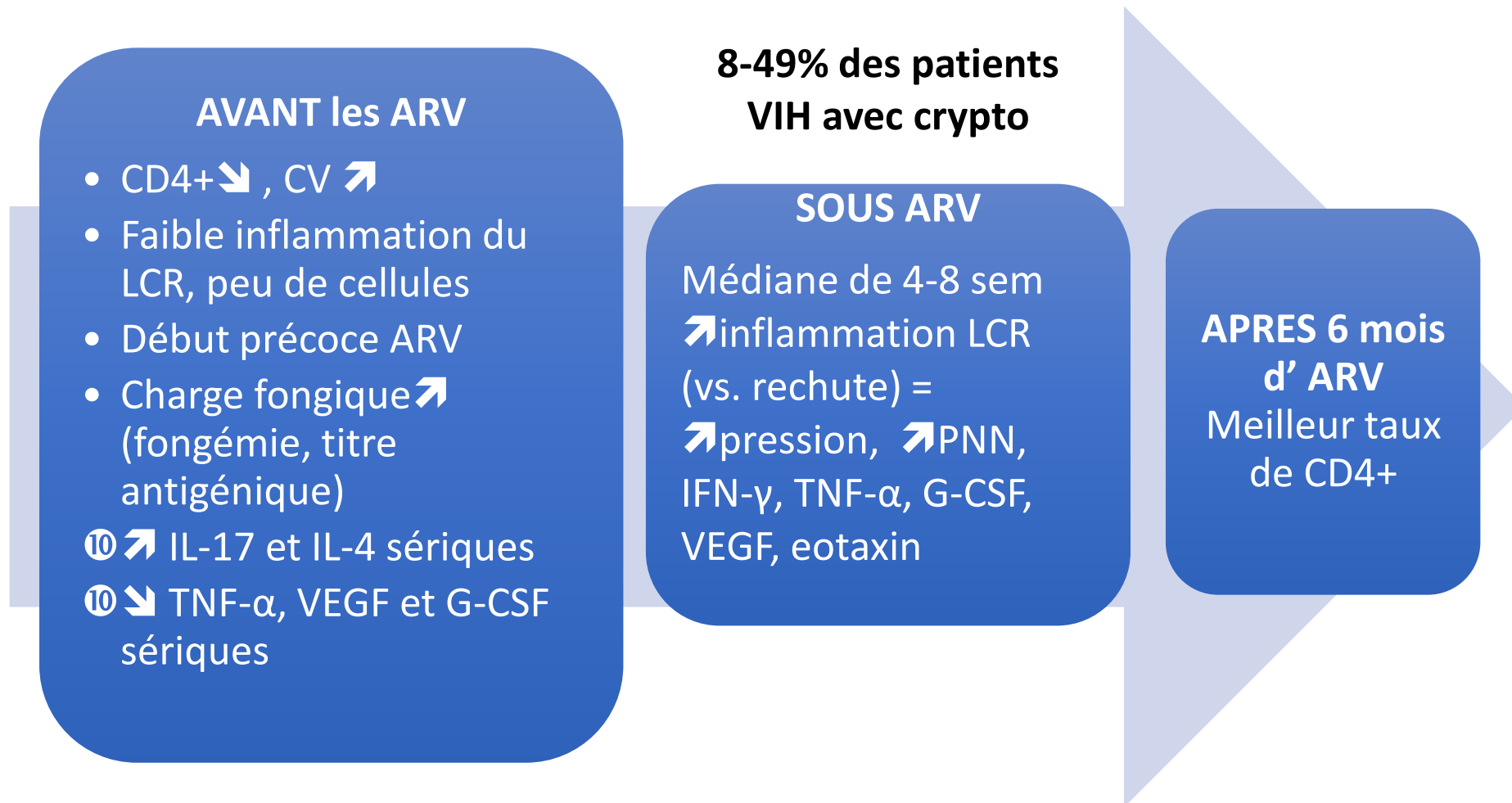
 *G. capitatum*

 *S. schenckii*

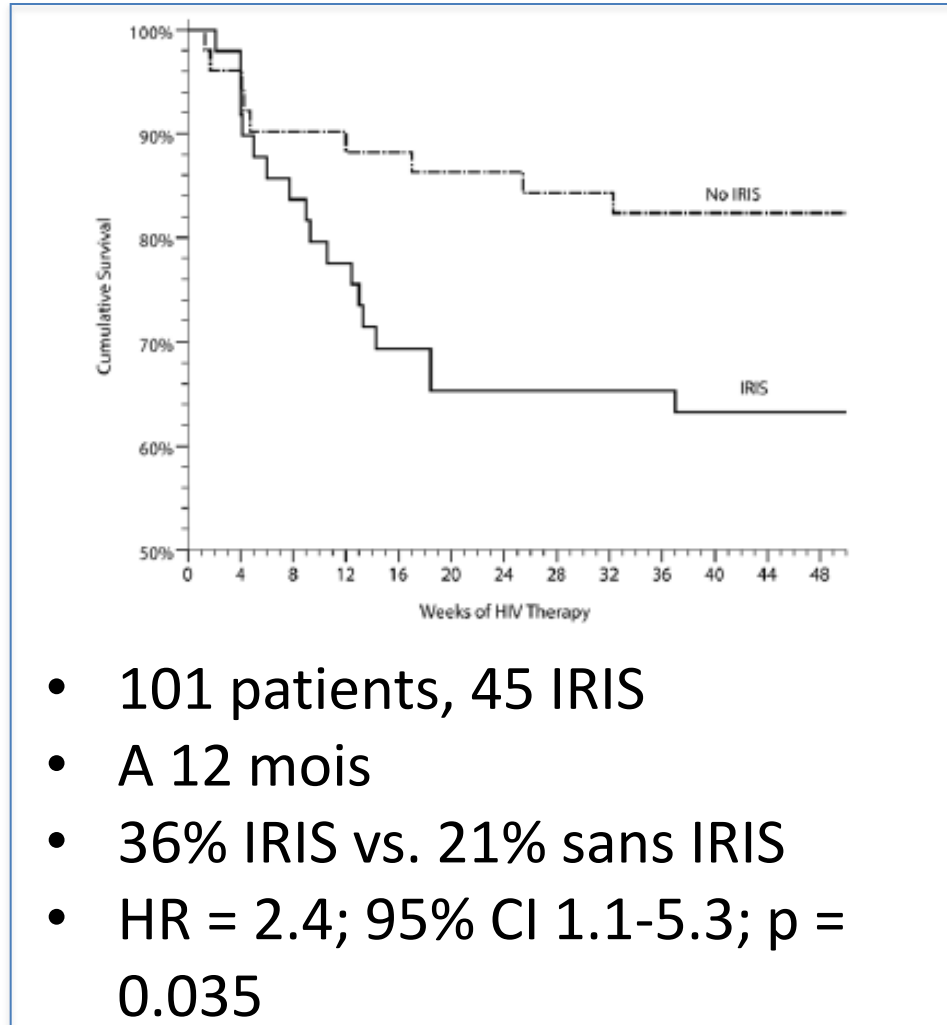
Définition de l'IRIS dans la cryptococcose du VIH

	« paradoxical » IRIS	« unmasking » IRIS
Diagnostic infection connu avant mise sous ARV	OUI	NON
Clinique	Réponse au traitement antifongique Aggravation des symptômes, nouveaux sites	Symptômes exagérés
Survenue/mise sous ARV	Plus tardive (<12 mois)	Plus précoce (<3 mois)
	8-49% des patients	0-7% des patients

Facteurs associés à la survenue d'IRIS dans la cryptococcose du VIH



Mortalité et IRIS de la cryptococcose chez le VIH



Autres études contradictoires

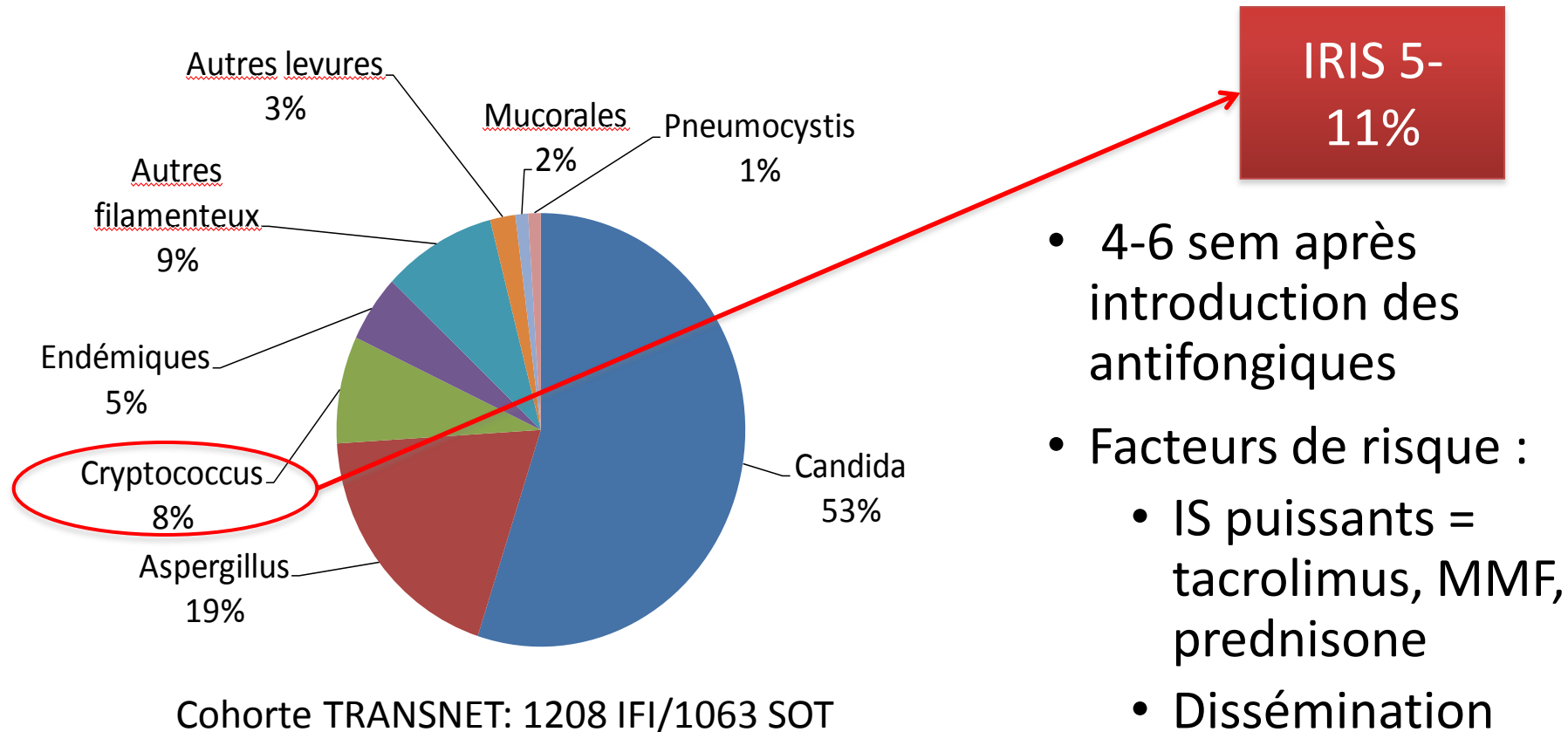
• *Etude Shelburne et al :*

- 84 patients, 18 IRIS
- A 18 mois
- 9% IRIS vs. 36% sans IRIS; p=0.069

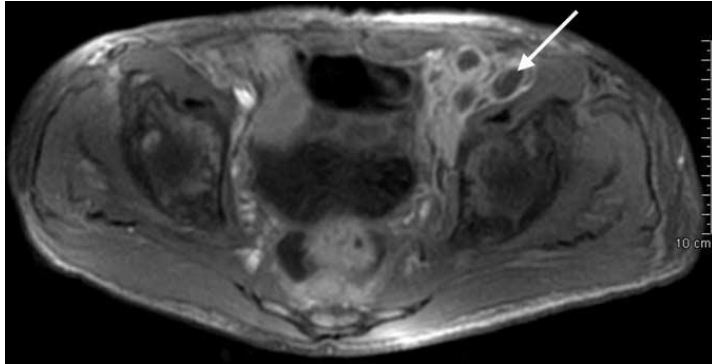
• *Etude Bicanic et al :*

- 65 patients, 11 IRIS
- A 6 mois
- 26% IRIS vs. 36% sans IRIS; p=0.49

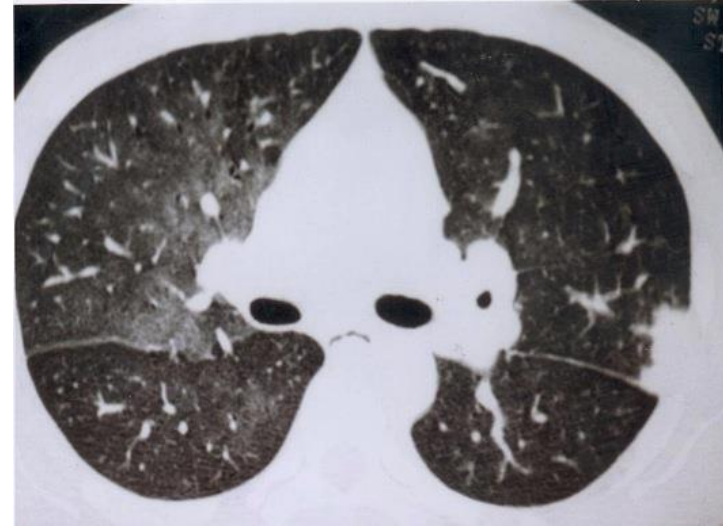
IRIS en transplantation d'organe



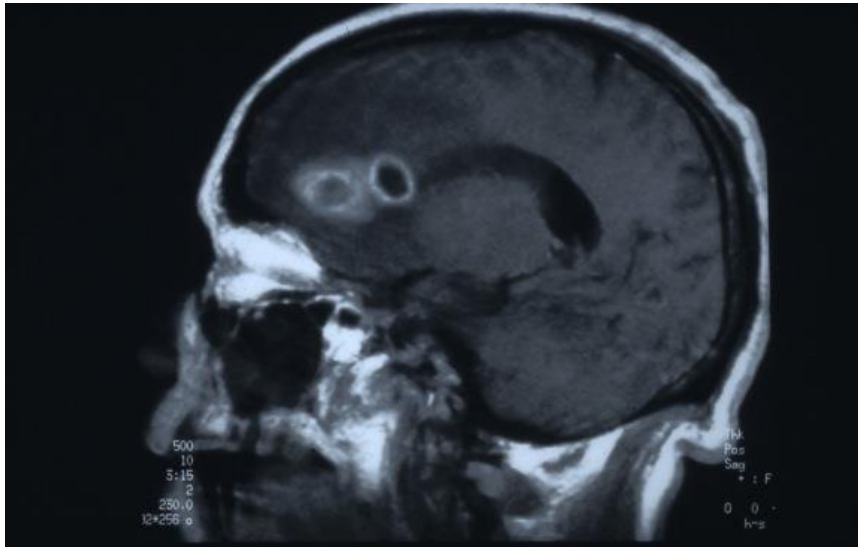
Manifestations cliniques de l'IRIS de la cryptococose en transplantation



Adénopathies nécrotiques, cellulite

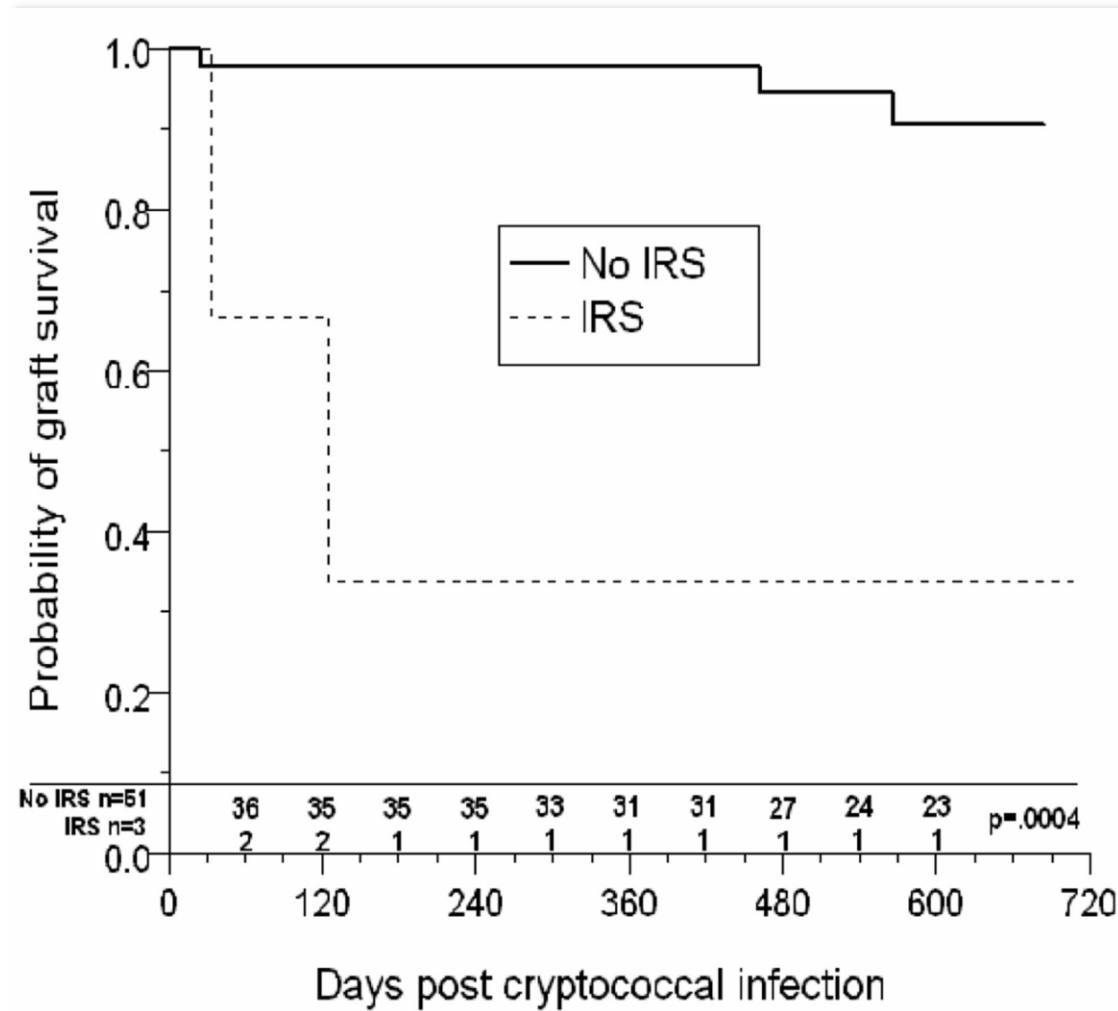


Nodules pulmonaires



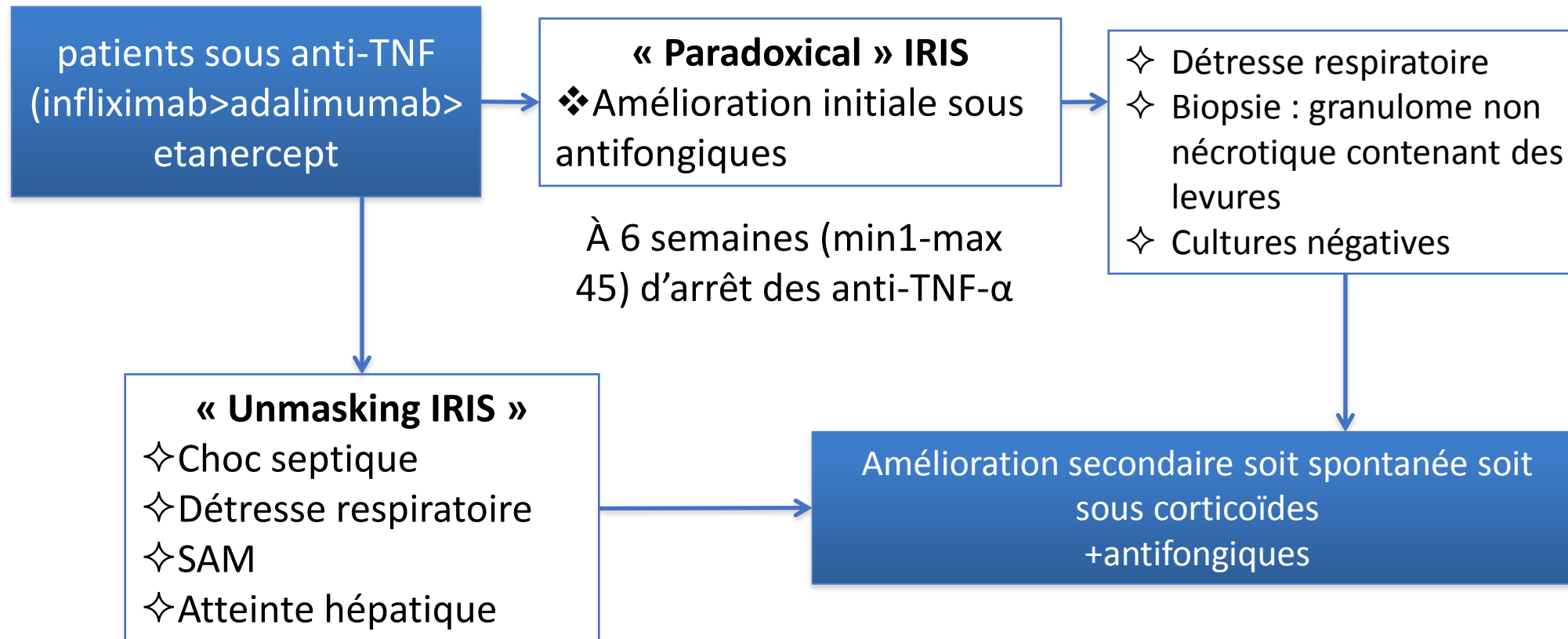
SNC : méningite aseptique, lésions parenchymateuse avec oedème, arachnoidite, hydrocéphalie, prise de contraste lepto-méningée

Rejet lié à l'IRIS de la cryptococcose en transplantation d'organe



Rejet chez 66% (2/3)
des IRS vs. 5.9%
(3/51) non IRS

IRIS et Histoplasmosse lors des traitements par anti-TNF α



IRIS et Histoplasmosse lors de l'infection par le VIH

Patient no.	Age, y/sex	Time interval, months†	Baseline‡			IRIS		
			CD4 cells/μL	Viral load (copies/mL)	Manifestation	CD4 cells/μL	Viral load (copies/mL)	Manifestation
1	51/F	0	25	350,000	None	144	< 50	Peripheral necrotic adenopathies
2§	33/M§	0	13	250,000	None	59	150	Hemophagocytic syndrome
3§	57/M§	1	55	> 500,000	Pulmonary involvement	436	< 200	Intestinal obstruction caused by granulomatous colitis
4§	20/F§	2	4	196,000	Papule and hepatomegaly	108	25,000	Arthritis, uveitis
5	29/F	43¶	92	3,328,000	Meningitis	113	68,000	Aseptic meningitis
6	51/M	2	14	1,000,000	Splenomegaly and peripheral adenopathies	180	< 50	Rash
7§	36/M§	35¶	2	290,000	Hepatosplenomegaly and peripheral adenopathies	106	< 50	Peripheral necrotic adenopathies

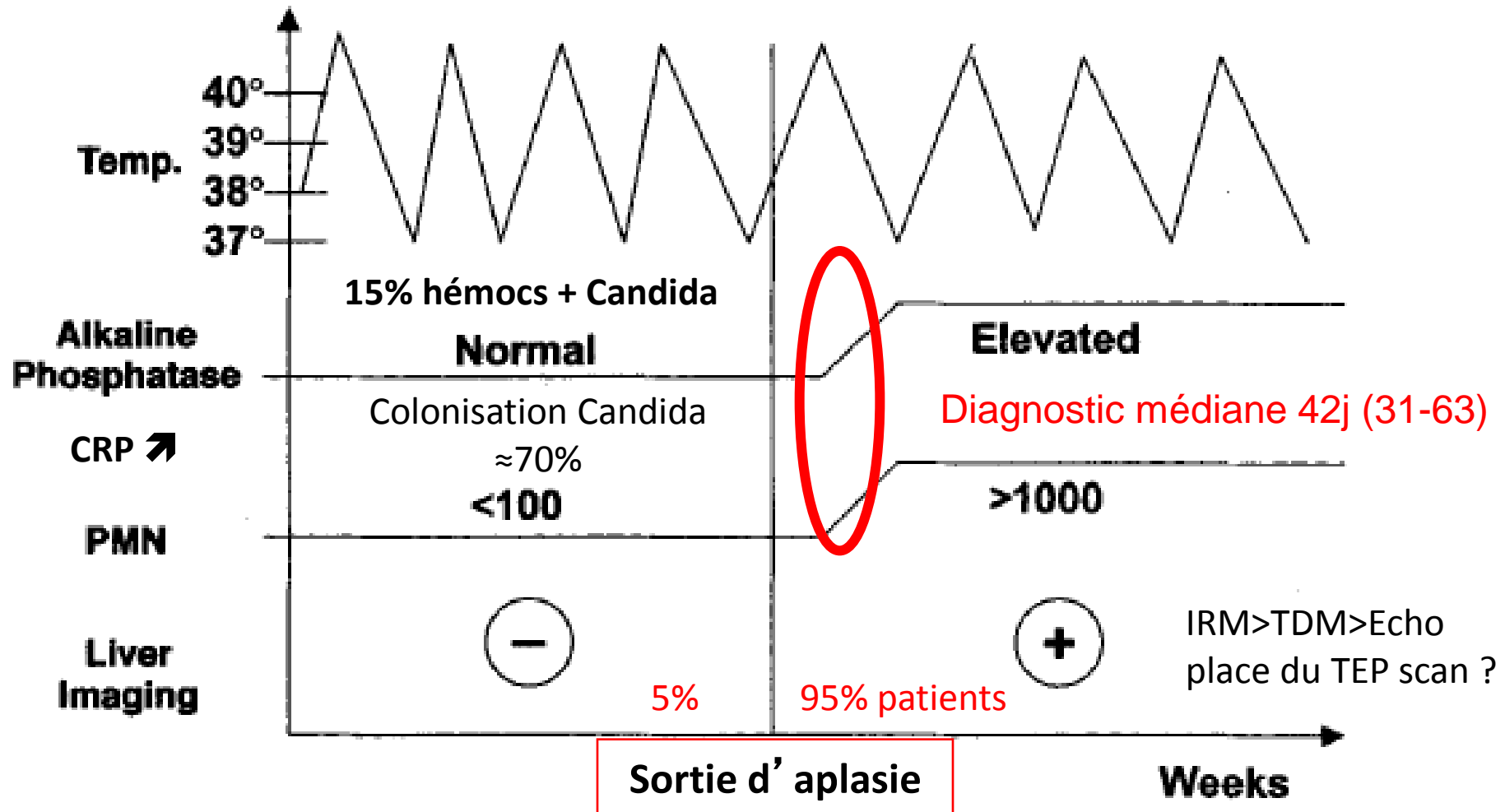
- Survenue dans les 1-2 mois suivant le diagnostic d'histoplasmosse
- Manifestions cliniques parfois sévères

IRIS et aspergillose en hématologie

Criteria	IRIS in HIV patients	Pulmonary IRIS in cancer patients with aspergillosis
Required Clinical	Worsening symptoms of inflammation/infection	<u>New onset of or worsening clinical and radiological pulmonary findings consistent with an infectious/inflammatory pulmonary condition</u>
	Temporal relationship with starting antiretroviral treatment	Temporal relationship with <u>neutrophil recovery</u>
	Symptoms not explained by newly acquired infection or disease or the usual course of a previously acquired disease	<u>Absence of new extrapulmonary lesions of aspergillosis</u> (eg, new skin lesions above-described) and after exclusion of other causes, such as newly acquired infection, failure of treatment of a known infection, or medication side effects
Laboratory	$\geq 1 \text{ Log}_{10}$ decrease in plasma HIV load	$\geq 50\%$ decrease in serum GMI titers without treatment modifications
Supportive Clinical		Subsequent resolution of aspergillosis <u>without treatment modifications</u>
	Laboratory	Increase in CD4 ⁺ cell count of $\geq 25 \text{ cells/mm}^3$
	Biopsy demonstrating well-formed granulomatous inflammation or unusually exuberant inflammatory response	Biopsy demonstrating well-formed <u>granulomatous inflammation</u> or unusually exuberant inflammatory response
Délai moyen IRIS	33j (8-150)	2j (-8-+15) post aplasie

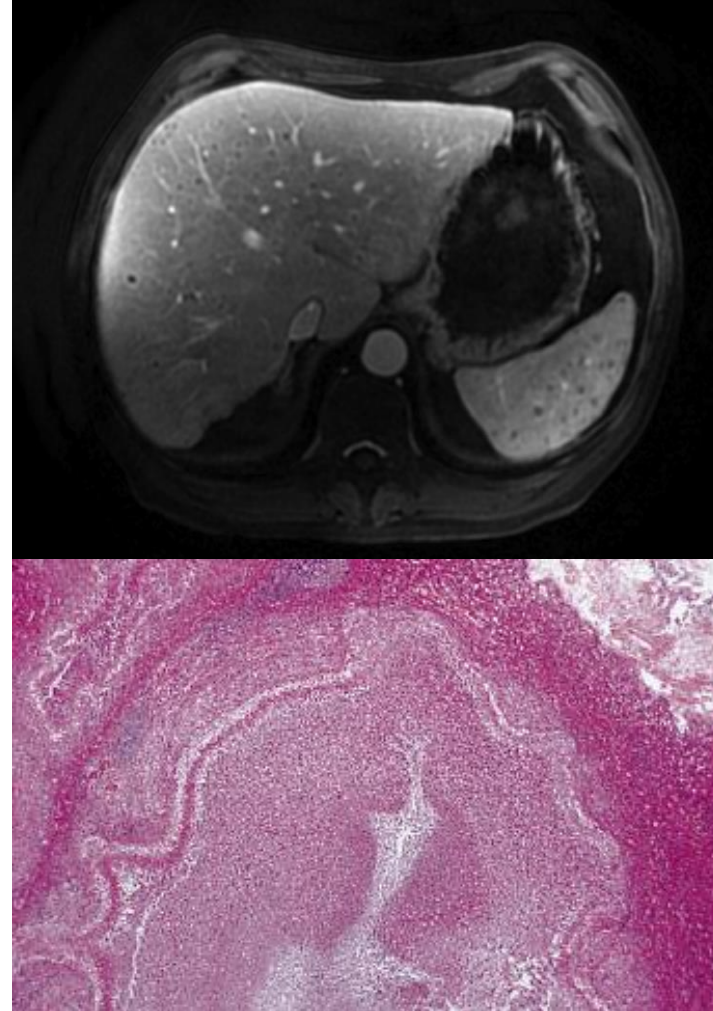
Mortalité à 90j significativement moindre chez IRIS vs non-IRIS

Candidose chronique disséminée : un modèle d'IRIS



Candidose chronique disséminée : arguments en faveur d'un IRIS

- Sortie d'aplasie
- Biopsies :
 - Granulomes (36-78%)
 - Levures à l'examen direct (43%) mais aucune culture positive
- Réponse aux corticoïdes



Traitement de l'IRIS

S'assurer de l'absence de rechute/progression de l'infection



Cryptococcose

- Décaler de 4-6 sem la réduction de l'immunodépression (ARV, ↘IS en SOT)
- Si IRIS mineur : pas de ttt
- Corticoïdes (0.5-1 mg/kg/j, 2-6 sem), Thalidomide (100mg, durée ?) sous couvert ttt antifongique



Aspergillose en hématologie

- Poursuite ttt antifongique à l'identique
- ! À l'utilisation de G-CSF
- Corticoïdes 3-7j si SDRA



CDC en hématologie

- Antifongiques 3-6 mois. ! À l'utilisation de G-CSF
- Corticoïdes si signes cliniques >15j après ttt antifongique
- Thalidomide ? AINS ?

Messages clés

- (Tous) les champignons peuvent déclencher un IRIS
- Rôle de la balance Th1/Th17-Th2/Treg : réponse Th1 exacerbée à l'arrêt de l'immunosuppression
- Facteurs génétiques ?
- Exacerbation des symptômes/apparition de nouveaux symptômes sans nouvelle documentation microbiologique
- Lésion élémentaire : granulome
- Réponse aux corticoïdes mais pas toujours nécessaires
- Faible mortalité attribuable

Pour en savoir plus

Delliere S, et al. **Understanding Pathogenesis and Care Challenges of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Fungal Infections**
J fungi 2018