

Réaction paradoxale Indication des corticoïdes

S. Abgrall

Cas clinique

- Mr D, 33 ans, originaire du Mali, en France depuis 4 ans
- Sciatalgies bilatérales depuis 6 mois, gauche > droite
- Fièvre 39°C depuis un mois, impotence fonctionnelle totale
- Examen :
 - amyotrophie des 2 MI,
 - hypoesthésie des MI,
 - déficit moteur MI 0/5 sauf triceps sural 2/5,
 - hypotonie sphincter anal
- Biologie : lymphocytes 670, CRP 53

- Scanner TAP
 - Spondylodiscite L2L3, L3L4
 - Spondylite L1, L4, L5
 - Collections prévertébrales 15 cm fistulisées dans les Psoas
 - Epidurite avec collection épidurale étendue de L2 à L5
 - Sacroiliite gauche et collection antérieure
 - Lyse arc postérieur D7D8 + collections parties molles + épidurale postérieure et compression médullaire
 - Micronodules centrolobulaires LSG



QRM 1

- Quelle attitude adoptez-vous ?
 1. Laminectomie pour décompression médullaire en urgence
 2. Sérologie VIH
 3. Echocardiographie à la recherche d'une endocardite
 4. Antibiothérapie à large spectre
 5. Recherche de BK dans les crachats

QRM 1

- Quelle attitude adoptez-vous ?
 1. Laminectomie pour décompression médullaire en urgence
 2. Sérologie VIH
 - ~~3. Echocardiographie à la recherche d'une endocardite~~
 - ~~4. Antibiothérapie à large spectre~~
 5. Recherche de BK dans les crachats

- Première hypothèse : Mal de Pott
 - Migrant ASS
 - En France < 5 ans
 - Lymphopénie
 - Recherche co-infection VIH systématique
- CC : une laminectomie est effectuée en urgence
 - Anapath : nécrose caséuse et BAAR
 - PCR sur liquide abcès du Psoas positive *M. tuberculosis*
 - Crachats positifs : BAAR
 - Sérologie VIH négative
 - Récupération motrice : psoas 3/5, quadriceps, péroniers latéraux, triceps sural, tibial antérieur, triceps sural 5/5

QRM 2

- Quelle attitude thérapeutique adoptez-vous ?
 1. Quadrithérapie anti-tuberculose
 2. Surveillance scannographique de la guérison de la spondilodiscite
 3. Pose de drains pour évacuation des abcès jusqu'à asséchage
 4. Prednisone à la dose d'au moins 1 mg/kg/j
 5. Traitement pour 6 mois

QRM 2

- Quelle attitude thérapeutique adoptez-vous ?
 1. Quadrithérapie anti-tuberculose
 - ~~2. Surveillance scannographique de la guérison de la spondilodiscite~~
 - ~~3. Pose de drains pour évacuation des abcès jusqu'à asséchage~~
 4. Prednisone à la dose d'au moins 1 mg/kg/j
 - ~~5. Traitement pour 6 mois~~

Attitude thérapeutique

- Traitement anti-tuberculose : oui
- Surveillance scannographique de la spondilodiscite : non
 - Retard radioclinique, surveillance inutile
- Drainage de l'abcès du psoas : non
 - Inutile, reconstitution des abcès
- Corticothérapie : oui
 - Atteinte neuroméningée (épidurite)
- Durée du traitement anti-tuberculose
 - Quadrithérapie 2 mois puis bithérapie
 - 6 mois au total sauf tuberculose neuroméningée (9-12 mois) et tuberculose multiésistante (≥ 18 mois)

Indications de la corticothérapie

- Atteinte méningée

 - Réduction de la mortalité

 - (Thwaites GE, N Engl J Med 2004)*

- Péricardite tuberculeuse ?

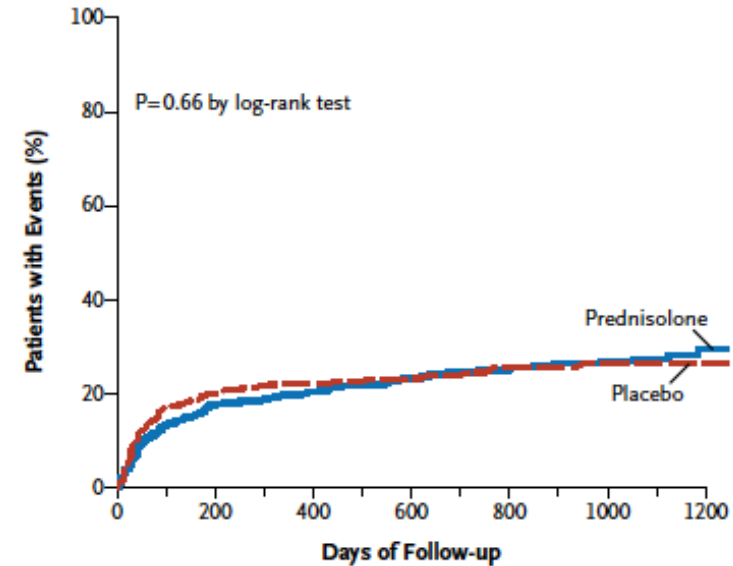
 - Indication classique

 - Incertaine *(Mayosi, N Engl J Med 2014)*

 - 1400 pts, 2/3 VIH pos
 - Péricardite TB probable ou certaine
 - Prednisolone ou placebo 6 sem
 - Critère de jugement composite : décès, tamponnade nécessitant chirurgie, péricardite constrictive
 - HR cortic 1,03 (0,82-1,29), p=0.81
 - Réduction de moitié incidence (8 -> 4%) et risque de péricardite constrictive (HR 0,56 (0,36-0,87))

=> Péricardite volumineuse ou constrictive

A Prednisolone Comparison

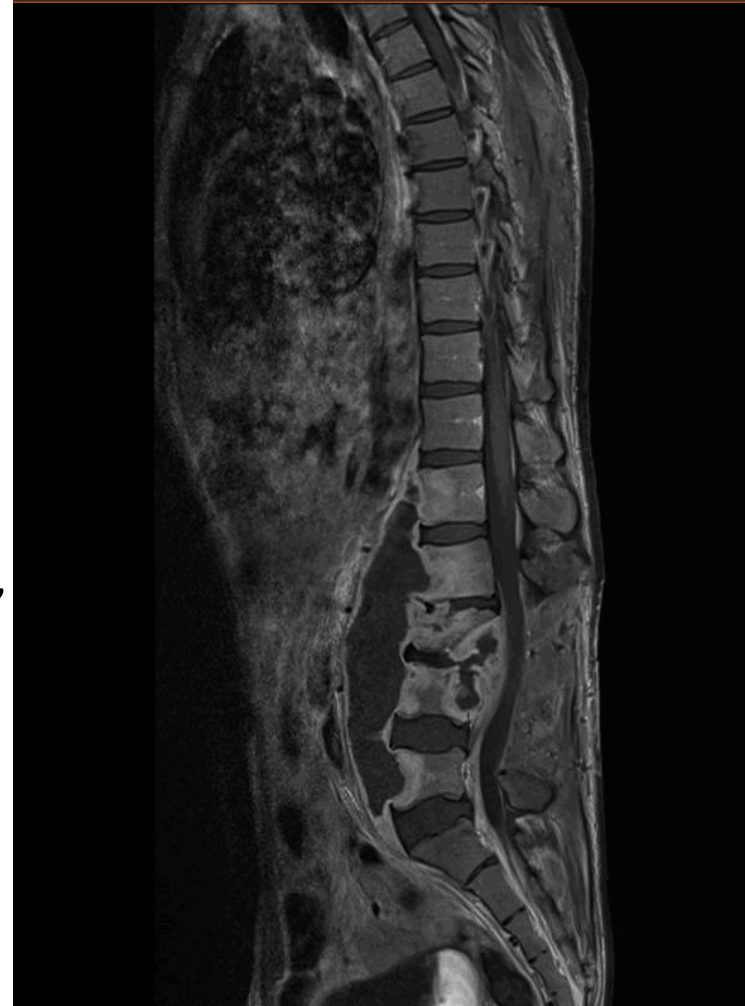


No. at Risk

Prednisolone	706	600	511	502	426	418	335	306	186	182	106	65	60
Placebo	694	572	487	473	404	395	316	289	185	181	111	84	73

Cas clinique

- Au 3eme mois du traitement anti-tuberculose, récurrence déficit moteur
 - Fessiers 0/5, reste 4/5,
 - Marche seulement avec déambulateur
- Traitement actuel :
 - rifinah, n'a jamais eu de corticoïdes
- Scanner du rachis dorsolombaire :
 - importantes collections abcédées des psoas,
 - Collection rétro-vertébrale centrée sur le rachis lombaire avec extension au niveau intra-canalair médullaire lombaire
 - Lyse osseuse des corps vertébraux lombaire
- IRM
 - Progression des abcès
 - Refoulement de la moelle en L3L4



QRM 3

- Quelle est votre hypothèse ?
 1. Le bacille de la tuberculose est devenu résistant
 2. Le traitement n'a pas été pris correctement
 3. Il s'agit d'une réaction paradoxale
 4. Il faut ré-opérer
 5. Il faut repasser à une quadrithérapie anti-tuberculose

QRM 3

- Quelle est votre hypothèse ?
 - ~~1. Le bacille de la tuberculose est devenu résistant~~
 - ~~2. Le traitement n'a pas été pris correctement~~
 3. Il s'agit d'une réaction paradoxale
 - ~~4. Il faut ré-opérer~~
 - ~~5. Il faut repasser à une quadrithérapie anti-tuberculose~~

QRM 4

- La réaction paradoxale est :
 1. une majoration de lésions pré-existantes sous traitement anti-tuberculose
 2. une apparition de nouvelles lésions tuberculeuses sous traitement anti-tuberculose
 3. secondaire à une réversion de l'immunodépression causée par *Mycobacterium tuberculosis*
 4. associée à un profil pro-inflammatoire exacerbé et délétère causé par l'efficacité du traitement
 5. un phénomène physiopathologique distinct de l'IRIS dans le contexte du VIH

QRM 4

- La réaction paradoxale est :
 1. une majoration de lésions pré-existantes sous traitement anti-tuberculose
 2. une apparition de nouvelles lésions tuberculeuses sous traitement anti-tuberculose
 3. secondaire à une réversion de l'immunodépression causée par *Mycobacterium tuberculosis*
 4. associée à un profil pro-inflammatoire exacerbé et délétère causé par l'efficacité du traitement
 5. ~~un phénomène physiopathologique distinct de l'IRIS dans le contexte du VIH~~

Réaction paradoxale

- **Prévalence** : 5-31% selon les séries
- Tuberculose non traitée
 - Action anti-inflammatoire : production cytokines anti-inflammatoires (IL10)
 - Afflux de Ly T reg au niveau des granulomes
 - Macrophages infectés par Mtb
 - Effet immunosuppresseur : Apoptose de Ly CD4 et CD8
 - Macrophages infectés par Mtb
 - Production de cytokines pro-inflammatoires (IFN γ et TNF α) par Ly CD8 et CD4, mais réduction réplication Ly, inhibition présentation des ag Mtb aux LyT par macrophages
- **Réaction paradoxale sous traitement**
 - Effet pro-inflammatoire libéré et exagéré (augmentation synthèse Ck pro-inflammatoires IFN γ et TNF α) et effet anti-inflammatoire déficient (baisse synthèse Ck anti-inflammatoires IL10)

QRM5

- Dans quel délai peut survenir une RP ?
 1. Dès le jour de l'introduction du traitement
 2. En médiane après 1,5 à 2 mois de traitement
 3. Pas dans les 8 premiers jours du traitement
 4. Possible plusieurs mois après la fin du traitement
 5. Possible plusieurs années après la fin du traitement

QRM5

- Dans quel délai peut survenir une RP ?
 - ~~1. Dès le jour de l'introduction du traitement~~
 2. En médiane après 1,5 à 2 mois de traitement
 3. Pas dans les 8 premiers jours du traitement
 4. Possible plusieurs mois après la fin du traitement
 5. Possible plusieurs années après la fin du traitement

QRM6

- Quels sont les facteurs associés à la RP ?
 1. Une forme ganglionnaire
 2. Une atteinte des séreuses
 3. Une atteinte urologique
 4. Une atteinte pulmonaire avec caverne
 5. L'obésité

QRM6

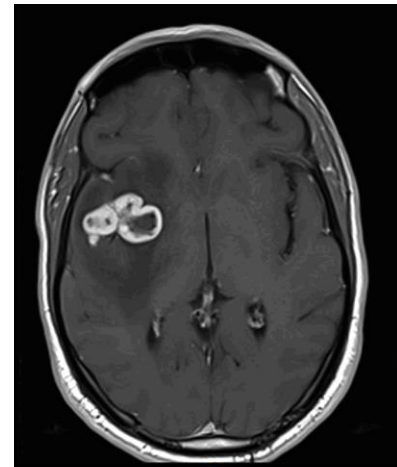
- Quels sont les facteurs associés à la RP ?
 1. Une forme ganglionnaire
 2. Une atteinte des séreuses
 - ~~3. Une atteinte urologique~~
 - ~~4. Une atteinte pulmonaire avec caverne~~
 - ~~5. L'obésité~~

Facteurs de risque RP

- Forme extrapulmonaire/disséminée
 - Atteinte ganglionnaire
 - Sérites (plèvre, péricarde, péritoine)
 - Tuberculose cérébro-méningée
 - Mais n'importe quel organe est possible
- Immunodépression initiale
 - Lymphopénie, notamment CD4
 - Faible poids, hypo-albuminémie, dénutrition
 - Et le VIH après introduction des ARV !

Formes RP

- Atteinte ganglionnaire
 - Augmentation taille
 - Nouvelle ADNP
 - Fistulisation (peau, Psoas, trachée...)
 - Compression
- Augmentation des épanchements
- Tuberculose cérébro-méningée
 - Apparition ou augmentation des tuberculomes
 - Signe de localisation, convulsions, trouble de conscience
 - Asymptomatique
 - Infarctus cérébraux par vascularite
 - Hydrocéphalie
 - Arachnoïdite
- Récidive ou persistance fièvre sous traitement
- Dégradation lésions parenchymateuses



QRM 7

- Quelle prise en charge proposez-vous ?
 1. Drainage de l'abcès du Psoas
 2. Introduction d'une corticothérapie
 3. Nouvelle laminectomie
 4. Traitement par anti-TNF
 5. Reprise de la quadrithérapie anti-tuberculose

QRM 7

- Quelle prise en charge proposez-vous ?
 - ~~1. Drainage de l'abcès du Psoas~~
 2. Introduction d'une corticothérapie
 - ~~3. Nouvelle laminectomie~~
 - ~~4. Traitement par anti-TNF~~
 - ~~5. Reprise de la quadrithérapie anti-tuberculose~~

Prise en charge RP

- Chirurgie en cas de compression
 - Dérivation ventriculaire
 - Laminectomie
 - Drainage péricardique
 - Trachéotomie ou exérèse si compression trachéale
 - Laparotomie si fistulisation digestive et perforation
- Corticothérapie 1 mg/kg/j
 - Peu/pas d'étude hors VIH
- Traitement anti-TNF α en cas de RP résistante aux corticoïdes
 - formes neuroméningées avec conséquences fonctionnelles importantes
- Attentisme
 - Pour les formes non sévères

Pronostic

- Habituellement bon
- Récupération rapide en 3 à 6 semaines
- SDRA si fistulisation trachéale
- Complication des hydrocéphalies
- CIVD

QRM 8

- Si le patient avait été infecté par le VIH, il aurait fallu
 1. Débuter le traitement antirétroviral en même temps que le traitement anti-tuberculose
 2. Ne surtout pas mettre de corticoïdes pour ne pas aggraver l'immunodépression
 3. Attendre trois mois avant de débiter le traitement antirétroviral pour sortir de la période à risque de RP
 4. Raisonner en fonction de la valeur des CD4
 5. Raisonner en fonction de la valeur de la charge virale

QRM 8

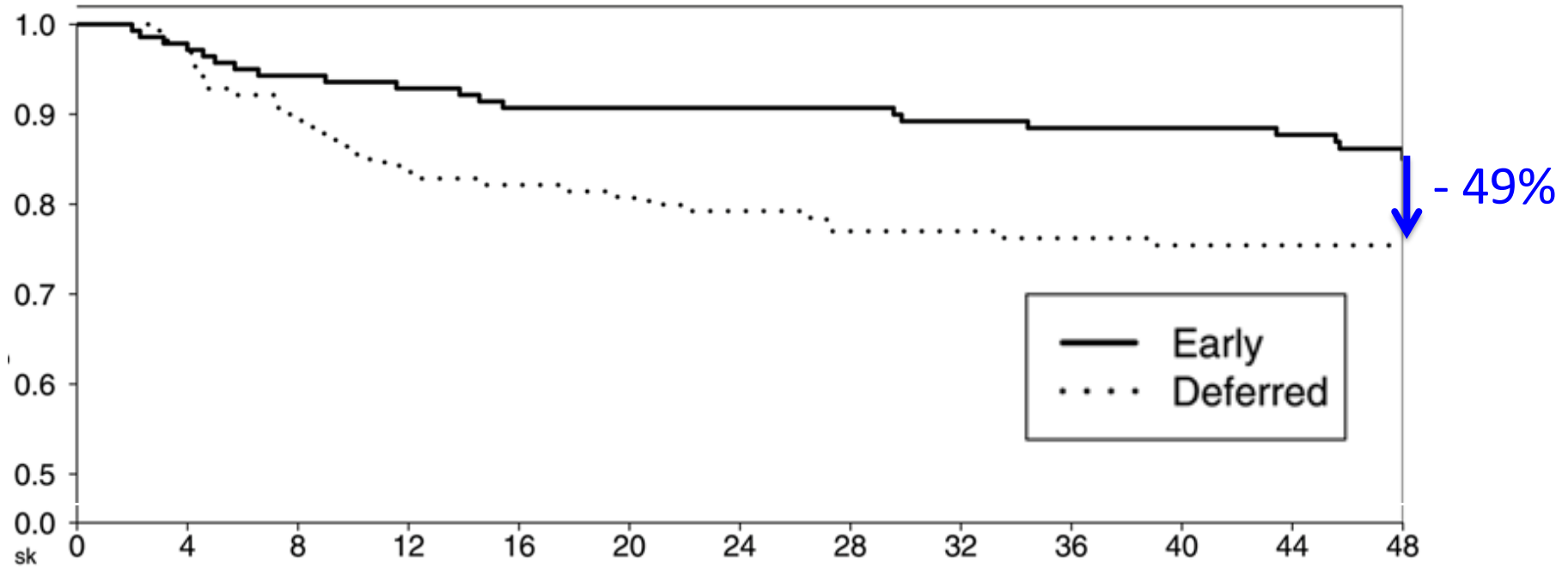
- Si le patient avait été infecté par le VIH, il aurait fallu
 - ~~1. Débuter le traitement antirétroviral en même temps que le traitement anti-tuberculose~~
 - ~~2. Ne surtout pas mettre de corticoïdes pour ne pas aggraver l'immunodépression~~
 - ~~3. Attendre trois mois avant de débiter le traitement antirétroviral pour sortir de la période à risque de RP~~
 4. Raisonner en fonction de la valeur des CD4
 - ~~5. Raisonner en fonction de la valeur de la charge virale~~

IRIS dans le cadre du VIH

- **Immune reconstitution inflammatory syndrome**
 - RP compliquant l'introduction des ARV
 - **Définition** = Restauration rapide des réponses immunes spécifiques de l'agent responsable de l'infection opportuniste : BK, CMV, cryptocoque
 - => 1. Aggravation paradoxale d'une infection traitée déjà diagnostiquée et en cours de traitement
 - => 2. Démasquage d'une infection sous-jacente infra-clinique (dans les 3 mois de l'initiation des ARV)
 - **FDR** : TB extrapulmonaire/disséminée, CD4 bas, CV élevée, bonne réponse immunologique et virologique
 - **Fréquence** : 16% à 33%
 - **Mortalité** : globale faible 1-3,7%, 17% si atteinte SNC

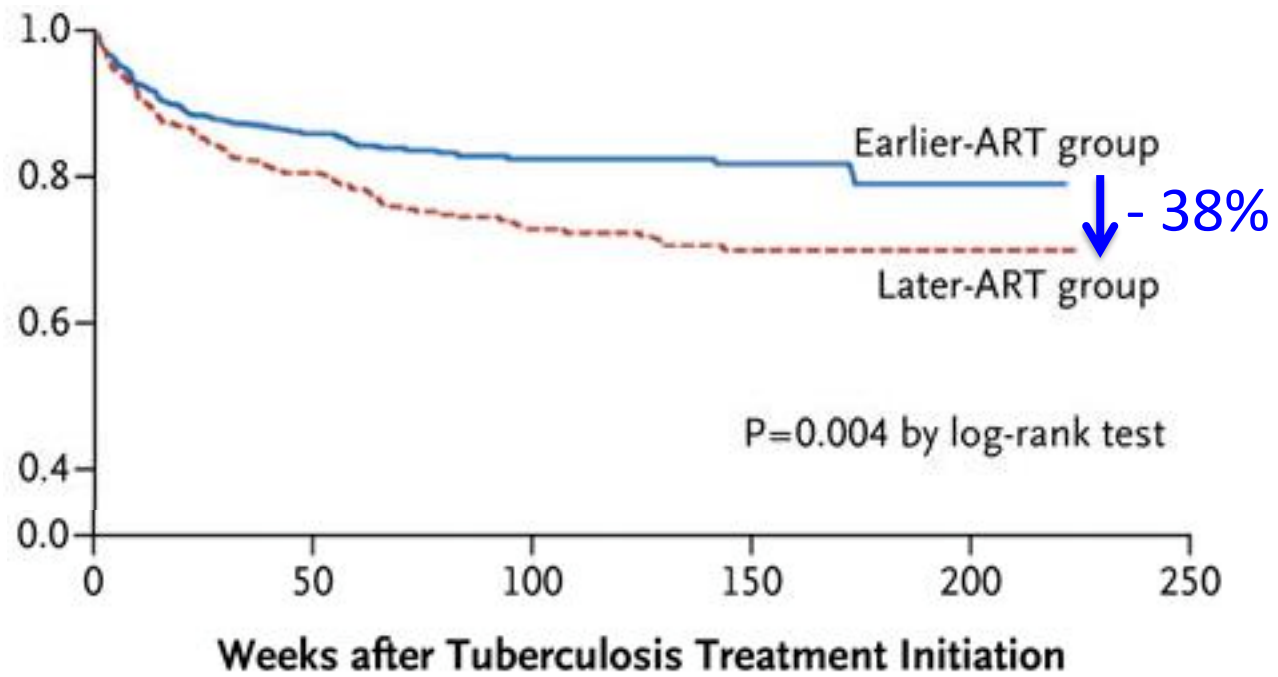
• Quand introduire les ARV : Essai ACTG5164

- “Early” < 15 jours ttt IO vs “deffered” (à la fin ttt IO) ART
- 282 pts: CD4 < 200/mm³, médiane 30/mm³, PCP 63%, méningite à cryptocoque 12%, infection bactérienne 12%, tuberculoses exclues
- Moins de progression SIDA/décès : OR 0.51 (0.27-0.94)



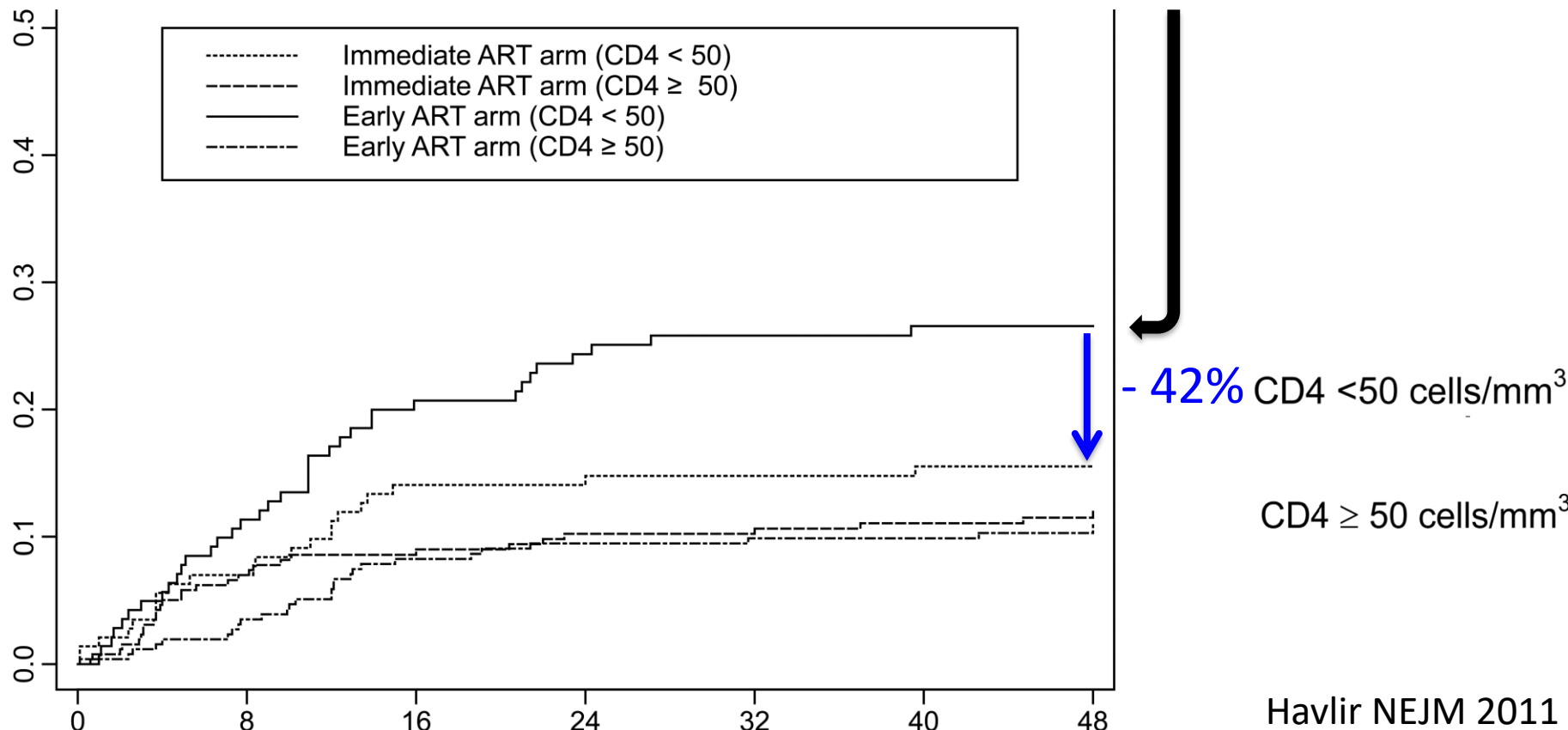
Time to AIDS progression or death :
HR = 0.53 Early versus Deferred ART [95%CI 0.30–0.92 p = 0.023]

- **Essai ANRS Camelia : tuberculose**
 - “Earlier” 2 sem vs “later” 8 sem après J0 ttt TB
 - Cambodge, 661 pts, CD4 < 200/mm³, médiane 25/mm³
 - Décès (suivi médian 25 mois) :
 - 18% vs 27%, HR 0,62 (0,44-0,86), p = 0,006
 - CD4 ≤ 50 vs 50-200 : aHR : 1,29 (0,84-1,98), p=0,24
 - TB disséminée vs pulmonaire: aHR 2,55 (1,78-3,65)
 - IRIS : earlier > later : HR 2,51 (1,78-3,59, p < 0,001)



• Essai STRIDE : tuberculose

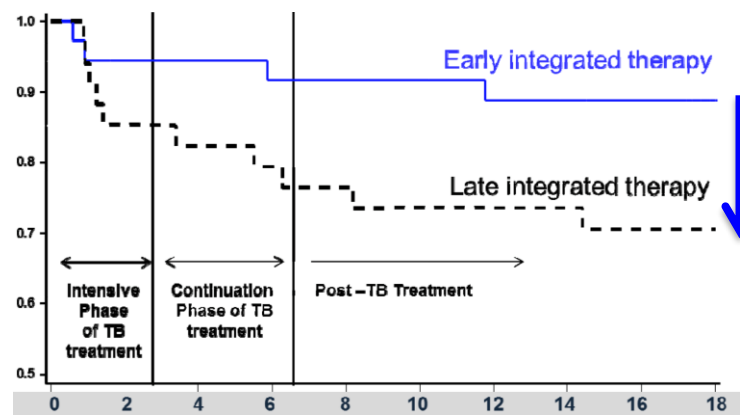
- “Immediate” < 2 sem J0 ttt TB vs “early” (8-12 sem) ART
- 809 pts, CD4 < 250/mm³, médiane 77/mm³
- Progression SIDA/décès à S48 : 12,9% vs 16,1% (p=0,45)
- CD4<50 : S48 : 15,5% vs 26,6% (p=0,02, diff 1,5%-20,5%)
- IRIS : 11% vs 5% (p=0,002)



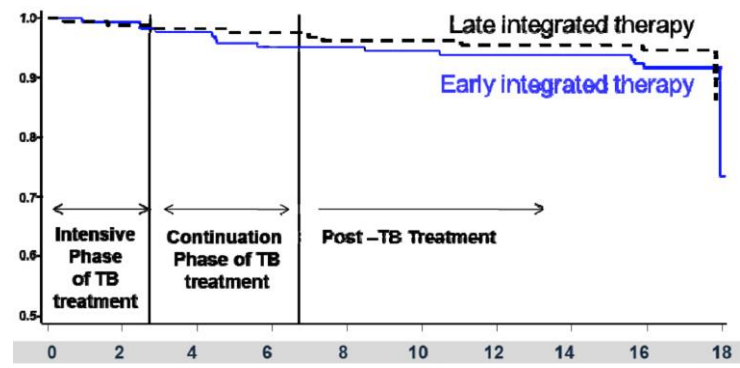
• **Essai SAPIT : tuberculose**

- “Early” < 4 semaines JO ttt TB vs “late” (2-3 mois) ART
- Afrique du Sud, 429 pts, CD4 < 500/mm³, médiane 150/mm³
- Progression SIDA/décès : 6,9 vs 7,8 /100PA (p=0,73)
- CD4 < 50 : 8,5 vs 26,3 (IRR 0,32; 0,07-1,13; p=0,06)
- IRIS : x 2,6, p<0,001: x 4,7 si CD4 < 50, x 2,2 si CD4 ≥ 50
- Effets secondaires motivant switch ARV : 10 vs 1 (p=0,006)

**SIDA/
décès**



- 68% CD4 < 50 cells/mm³



CD4 ≥ 50 cells/mm³

IRIS

- **Camelia** : Cambodge, CD4 < 200/mm³, méd 25/mm³
 - Incidence : 3,76 (earlier) vs 1,53 cas/100 PA (later)
 - 100 év vs 45 év -> sur-risque x 2,5; délai 14-16 jours
 - 6 décès liés à IRIS dans le groupe précoce
- **STRIDE** : CD4 < 250/mm³, médiane 77/mm³
 - 43 (11%) vs 19 (5%), délai 4,6 et 11,7 jours
 - Pas de décès
 - Prednisone 29/62 pendant 15 jours
- **SAPIT** : CD4 < 500/mm³, médiane 150/mm³

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

All patients	214	213.4	43	20.1 (14.6 – 27.1)	215	233.6	18	7.7 (4.6 – 12.2)	2.62 (1.48 – 4.82)	<0.001
<50 cells/mm ³	37	29.9	14	46.8 (25.6 – 78.4)	35	40.3	4	9.9 (2.7 – 25.4)	4.71 (1.48 – 19.64)	0.01
≥50 cells/mm ³	177	183.4	29	15.8 (10.6 – 22.7)	180	193.3	14	7.2 (4.0 – 12.1)	2.18 (1.12 – 4.47)	0.02

- 2 décès groupe précoce, CD4?

• Méningite tuberculeuse

– Etude observationnelle

– 120 pts, Afrique du Sud, médiane CD4 79/mm³ (39-137)

– 22% avec ARV lors ttt TB, médiane ARV après PL = 42j

– Décès : HR 0,30 (0,08-0,82) quand ARV av/pdt ttt TB

– Essai : “Immediate” J0 ttt TB vs “late” (2 mois) ART + corticothérapie + cotrimoxazole

– 253 pts, Vietnam, médiane CD4 41/mm³ (18-100)

– 76 et 70 décès à 9 mois

– Décès : HR 1,12 (0,81-1,55), p=0,50

– Progression SIDA/décès : HR 1,16 (0,87-1,55), p=0,31

– % grade 3-4 : 90 et 89%; nb grade 4 : 102 vs 87, p = 0,04

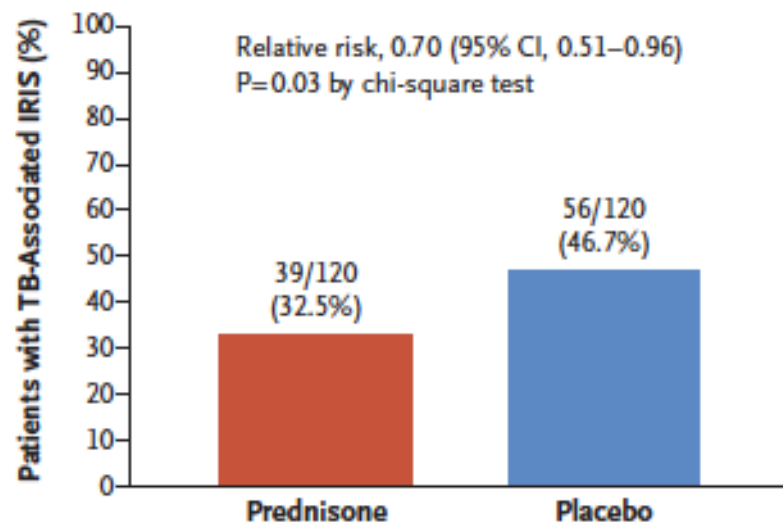
Quand débiter les ARV après l'initiation du traitement antituberculeux ?

- Tuberculose hors méningite
 - CD4 < 50/mm³ -> ARV dans les 2 semaines
 - CD4 > 50/mm³ -> 2 – 4 semaines
- Méningite tuberculeuse
 - Attendre 4 semaines

Prévention IRIS ? PredART trial

- 240 pts, Afrique du Sud, $CD4 \leq 100/mm^3$, médiane 50
- Naïfs d'ARV, traitement anti-TB < 30 jours
- Etude randomisée, double aveugle : ARV +
 - Prednisone 40 mg/j 2 sem puis 20 mg/j 2 sem
 - Placébo 4 semaines
 - Suivi prévu 12 semaines
 - 233/240 ARV = TDF + FTC/3TC + EFV
- Résultats
 - Réduction de 30% de l'incidence des IRIS (RR 0,70; 0,51-0,96)
 - Réduction de 53% du recours à la corticothérapie en cas d'IRIS
 - Pas de sur-risque infectieux ou de cancer

A Cumulative Incidence of TB-Associated IRIS at 12 Weeks



B Cumulative Incidence of TB-Associated IRIS over 84 Days

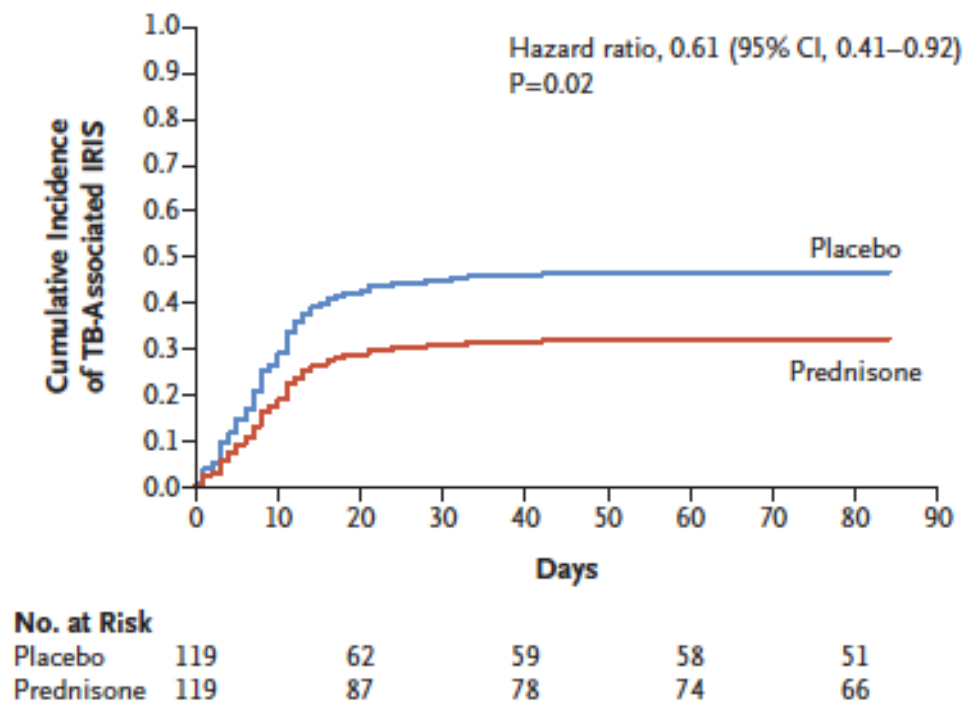


Figure 2. Cumulative Incidence of Paradoxical TB-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS).

Table 2. Analysis of the Primary End Point in Prespecified Subgroups.*

Subgroup	Prednisone Group (N=120)	Placebo Group (N=120)	Relative Risk (95% CI)
	<i>no./total no. (%)</i>		
CD4 count at screening			
≤50 cells/μl	28/60 (46.7)	37/62 (59.7)	0.78 (0.56–1.10)
>50 cells/μl	11/60 (18.3)	19/58 (32.8)	0.56 (0.29–1.07)
HIV-1 RNA viral load at screening			
>100,000 copies/ml	36/102 (35.3)	50/99 (50.5)	0.70 (0.50–0.97)
≤100,000 copies/ml	3/17 (17.6)	5/20 (25.0)	0.71 (0.20–2.53)
Microbiologically confirmed TB†	33/86 (38.4)	43/89 (48.3)	0.79 (0.56–1.12)
No rifampin-resistant TB diagnosed after enrollment‡	39/118 (33.1)	55/119 (46.2)	0.72 (0.52–0.99)