



# Corticoïdes, anti-TNF, thalidomide... Quels patients tuberculeux doivent recevoir autre chose que des antibiotiques?

## Tuberculose et immunomodulateurs

Nathalie De Castro

Département Maladies Infectieuses

Lariboisière Saint-Louis, Paris





Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé  
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne  
souhaite  
pas répondre

☐

- **Intervenant** : DE CASTRO Nathalie
- **Titre** : Corticoïdes, anti-TNF, thalidomide...Quels patients tuberculeux doivent recevoir autre chose que des antibiotiques?

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique ☐ OUI ☒ NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents ☐ OUI ☒ NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations ☒ OUI ☐ NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique ☐ OUI ☒ NON

# Tuberculose et immunomodulateurs

## Quelles questions?

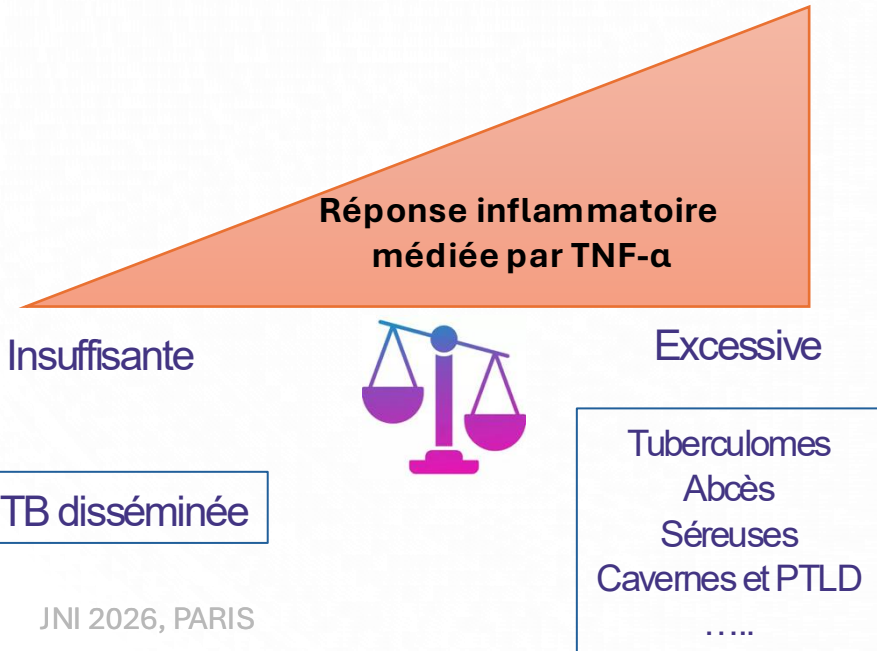
- ❖ Pourquoi des immunomodulateurs dans la tuberculose?
- ❖ Dans quelles situations cliniques?
  - Neurologiques
  - Réactions paradoxales et IRIS
- ❖ Quelles données sur immunomodulateurs dans le traitement de la tuberculose ?
  - **Corticoïdes**
  - Modulation de la réponse TNF (Thalidomide, **biothérapies anti-TNF**, aspirine, anti-cytokines (IL 1), revlimid, lenalidomide....)
- ❖ Quels patients doivent recevoir des immunomodulateurs?

# Tuberculose et immunomodulateurs

## TB et inflammation

❖ Interactions hôte-pathogène complexes => granulome

❖ Réponse Th1/TNF



❖ Effets protecteurs :

- Activation macrophagique (IFN- $\gamma$ , TNF)
- Formation et maintien du granulome
- Restriction de la réplication bacillaire

❖ Effets délétères :

- Nécrose caséeuse, cavernes, transmission
- Vascularite, infarctus (TBM)
- Œdème et effet de masse

# Tuberculose et immunomodulateurs

## Réactions paradoxales et IRIS (RP/IRIS)

❖ 1950-70: aggravation « paradoxale » ❖ IRIS chez les immunodéprimés sous traitement anti-TB

- Tuberculomes cérébraux
- Pleurésies de l'enfant

- VIH/SIDA sous ARV  
IRIS TB 15 à 20%  
>50% si CD4<100

- aggravation des lésions
- « unmasking » IRIS

- Autres immunodéprimés  
diminution/arrêt de traitements  
immunosuppresseurs :  
**corticothérapie, biothérapies...**

### PARADOXICAL EXPANSION OF INTRACRANIAL TUBERCULOMAS DURING CHEMOTHERAPY

S. T. CHAMBERS\* W. A. HENDRICKSE†  
C. RECORD\* PETER RUDGE‡  
HILLAS SMITH\*

\*Lister Unit and Department of Radiology, Northwick Park Hospital, Harrow, Middlesex; †Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London; and ‡National Hospital for Nervous Diseases, Queen Square, London

**Summary** 4 patients with tuberculosis, 3 of whom had tuberculous meningitis, were noted to have tuberculomas on computed tomographic scanning. During antituberculous chemotherapy the intracranial lesions increased in size in all 4 patients at a time when the clinical state and cerebrospinal-fluid abnormalities were improving; in 2 of the patients the regional lymph nodes also enlarged greatly. Though the expansion of the cerebral lesions caused anxiety and led to some changes in chemotherapy, the lesions eventually diminished in size.

*Journal of Infection* (1987) 15, 1-3

### Editorial

#### Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis

Among the joys of contemporary medicine must be included the efficacy of current anti-tuberculous chemotherapy. Despite the difficulties of antibiotic resistance – a rarity in the U.K. – the multiplicity of drug reactions and the imponderables of patient compliance, one is almost always able to offer a combination of drugs that is beneficial to the patient; bacilli die, lesions heal, and the patient gets better. This generalisation holds even for advanced pulmonary lesions, the somewhat unpredictable lymph node infections, and the challenge of renal and meningeal involvement: 'magic bullets' living up to their reputation.

Despite this somewhat euphoric situation some patients present particular reactions during the course of chemotherapy which are unusual and often unexpected. Because these reactions are noted during appropriate therapy with susceptible bacilli they may be called paradoxical responses.

# Tuberculose et immunomodulateurs

## Sévérité RP/IRIS

### ❖ Sévérité RP/IRIS= **neurologique**

- 12% des IRIS ont une atteinte neurologique
  - Près de 50% des PVIH avec TBM qui débutent les ARV développent IRIS
  - 25% à 75% de mortalité
  - Séquelles+++
- 
- TBM et VIH: OMS recommande ARV à S4 pour limiter le risque d'IRIS

Pepper *et al. Clin Infect Dis* 2009  
Marais *et al. Clin Infect Dis* 2012  
Agarwal *et al. AIDS Res Ther* 2012  
Török *et al. Clin Infect Dis* 2011  
WHO 2024

# Tuberculose et immunomodulateurs

## Essais cliniques corticoïdes fortes doses

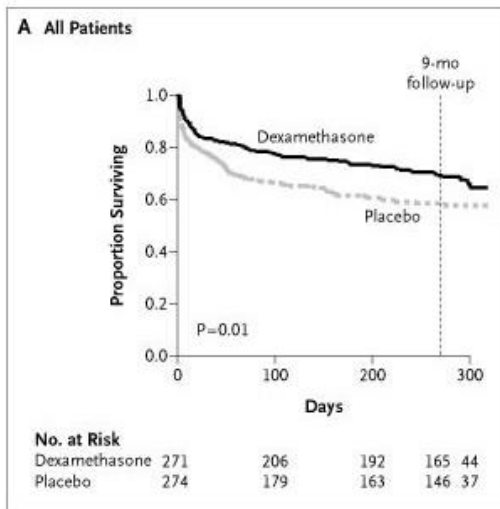
### TBM et dexaméthasone

18% PVVIH (ART?)

36% TBM confirmées

*Pas de différence significative sur CJ principal composite:*

*décès ou handicap sévère M9*



**Mortalité à M9 34,8% vs 41,3%**

RR 0,69 (IC95%0,52 – 0,92)

**MAIS pas de différence si:**

BMRC Grade 2 ou 3

PVVIH

Et mortalité après M9 /séquelles?

### IMPI trial : péricardite TB et prednisolone

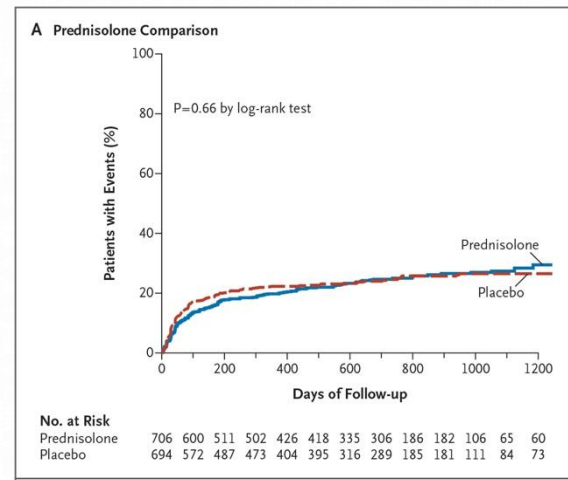
67% PVVIH (14% ART)

72% TB non documentée

*Pas de différence significative sur CJ principal composite:*

*décès ou tamponnade nécessitant*

*une péricardiocentèse ou péricardite constrictive*



Mayosi *et al.* NEJM 2014



# Tuberculose et immunomodulateurs

## Essais cliniques corticoïdes fortes doses

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 12, 2023

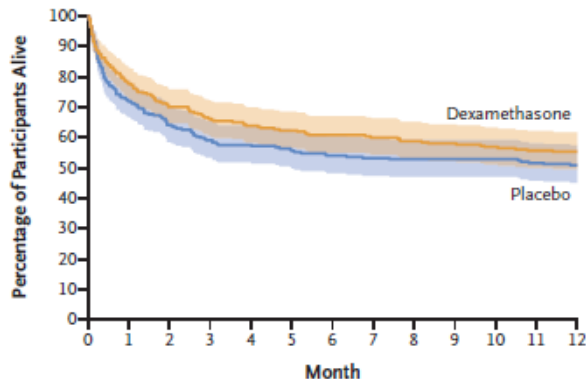
VOL. 389 NO. 41

### Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Adults

Joseph Donovan, Ph.D., Nguyen D. Bang, Ph.D., Dharma Imran, M.D., Ho D.T. Nghia, Ph.D., Erlina Burhan, Ph.D.,  
Dau T.T. Huong, M.Sc., Nguyen T.T. Hiep, M.D., Lam H.B. Ngoc, B.Sc., Dang V. Thanh, M.D.,  
Nguyen T. Thanh, M.D., Anna L.S. Wardhani, B.Sc., Kamika Maharani, M.D., Galia P. Goemara, M.D.,  
Nguyen H.H. Hanh, M.D., Pham K.N. Oanh, M.D., Riwanti Estiasari, Ph.D., Do D.A. Thu, B.Sc.,  
Ardiana Kusumaningrum, M.D., Le T. Dung, M.D., Do C. Giang, Ph.D., Dang T.M. Ha, Ph.D.,  
Nguyen H. Lan, M.D., Nguyen V.V. Chau, Ph.D.,  
Nguyen T.T. Thuong, Ph.D., Evelynne Kestelyn, M.D.,  
and Guy E. Thwaites, F.R.C.

## TBM et dexaméthasone chez PWIH

### A Death from Any Cause, Intention-to-Treat Population



#### No. at Risk

|               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Dexamethasone | 263 | 202 | 182 | 172 | 166 | 161 | 156 | 154 | 151 | 149 | 146 | 143 | 139 |
| Placebo       | 257 | 185 | 165 | 152 | 147 | 141 | 137 | 135 | 134 | 134 | 133 | 130 | 127 |

*Critère de jugement : décès M12*

Pas de différence :

**Mais...**

60% TBM non documentée

65% MRC 2 ou 3

26% ont reçu corticoïdes en ouvert



# Tuberculose et immunomodulateurs

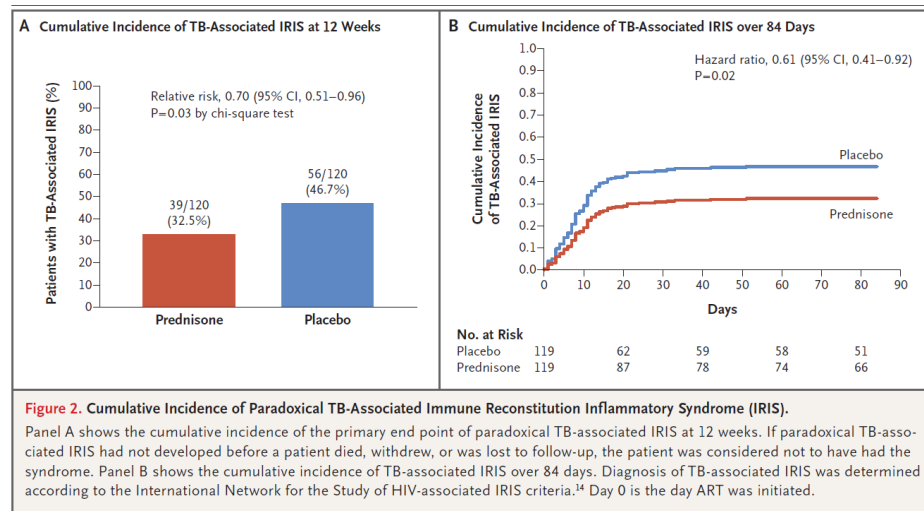
## Prévention RP/IRIS et PWIH

ORIGINAL ARTICLE

### Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS

G. Meintjes, C. Stek, L. Blumenthal, F. Thienemann, C. Schutz, J. Buyze, R. Ravinetto, H. van Loen, A. Nair, A. Jackson, R. Colebunders, G. Maartens, R.J. Wilkinson, and L. Lynen, for the PredART Trial Team

- VIH+ CD4<100/mm<sup>3</sup>
- **Exclusion TBM ou pericardique**
- Prednisone 40 mg/j 14j puis 20 mg/j 14 j
- IRIS observés: adénopathies, abcès ou aggravation radiologique (pulm)
- Pas de bénéfice sur mortalité



28% groupe placebo a reçu corticoïdes

# Tuberculose et immunomodulateurs

## Prévention RP/IRIS : thalidomide

Original Article

### Adjunctive Thalidomide Therapy for Childhood Tuberculous Meningitis: Results of a Randomized Study

Johan F. Schoeman, MBChB, MD; Priscilla Springer, MBChB, FCP; Anita Janse van Rensburg, Dipl Nurs;  
Sonja Swanevelder, MSc; Willem A Hanekom, MBChB, FCP; Patrick A. J. Haslett, MB, MRCP; Gilla Kaplan, PhD

- Enfants avec TBM entre 1998 et 2000
- Corticoïdes systématiques
  - 30 Thalidomide/17 contrôles
  - Bras thalidomide Glasgow 10.3 (vs11) et signes focaux 20% (vs 4%)

Essai interrompu pour EI/ décès  
tous dans bras thalidomide 7/30

Table 1. Summary of Adverse Effects and Deaths in the Thalidomide Group

| Patient Number/<br>Age (mo) | Stage of TBM | Adverse Effects                                                                              | Duration of Therapy | Outcome                                                                   |
|-----------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 1/33                        | 2            | Diffuse morbilliform rash; thrombocytopenia; hepatitis                                       | Day 27              | Rash and hepatitis resolved; neurologically normal; IQ: 73                |
| 2/28                        | 3            | Diffuse morbilliform rash/no fever                                                           | Day 13              | Rash resolved; bilateral hemiparesis resolved; IQ: 64                     |
| 3/31                        | 2            | Stevens-Johnson syndrome; laryngotracheobronchitis; neutropenia; hepatitis                   | Day 17              | Rash, hepatitis, and neutropenia resolved; severe left hemiplegia; IQ: 36 |
| 4/19                        | 3            | None                                                                                         | 8 d                 | Died 8 d after admission                                                  |
| 5/13                        | 3            | Fever, rash, and hepatosplenomegaly; coma deepened with onset of neurogenic hyperventilation | 23 d                | Died 1 d after thalidomide was stopped                                    |
| 6/32                        | 3            | Rash and fever; coma deepened with onset of seizures and decerebration                       | 19 d                | Rash and fever resolved; severe spastic quadriplegia; IQ: 4               |
| 7/96                        | 2-3          | Rash and fever; progressed from stages 2-3 TBM after VP shunt                                | 26 d                | Fever and rash resolved; died 3 mo after start of treatment               |

TBM = tuberculous meningitis; VP = ventriculoperitoneal

# Tuberculose et immunomodulateurs

## Que fait-on en France?

- ❖ France 2010-2023 : étude rétrospective observationnelle
- ❖ Objectif principal : réactions paradoxale (RP)/IRIS et TB neurologique
- ❖ Résultats :
  - 132/364 (36,6%) réactions paradoxale/IRIS
  - En médiane à J53 (IQR 27 – 84)
  - Facteurs associés à PR/IRIS en univariée:
    - BMRC 2/3
    - Lymphopénie
    - pléiocytose LCS
    - anomalies imagerie

# Tuberculose et immunomodulateurs

## Que fait-on en France?

❖ 10% décès, 40 % séquelles

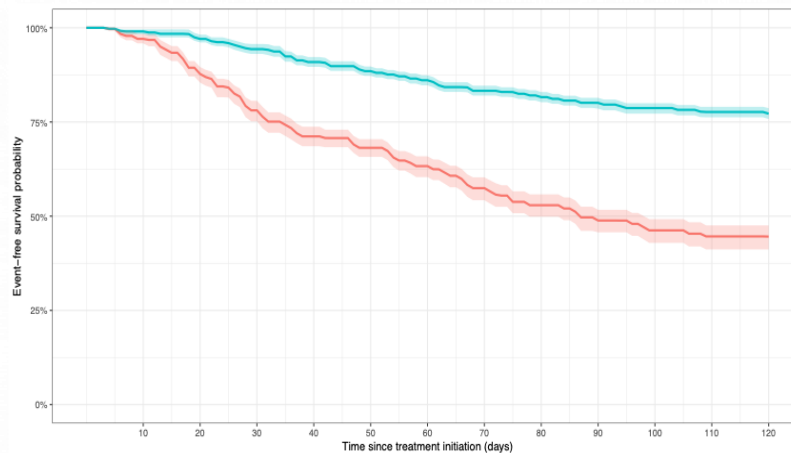
❖ Traitement RP/IRIS :

- 88,5% Corticoïdes
- 17,4 % anti-TNF

|                          | PR<br>n=132        |
|--------------------------|--------------------|
| Corticosteroids          | 115/130 (88.5%)    |
| Initial dose, mg/d*      | 70.0 (60.0–120.0)  |
| Duration >1 mg/kg/d, d   | 28.0 (13.0–46.0)   |
| Total duration, d        | 143.0 (89.5–284.0) |
| TNF inhibitors           | 23/132 (17.4%)     |
| Neurosurgical procedures |                    |
| Surgical excision        | 0/132 (0.0 %)      |
| CSF diversion            | 3/132 (2.3%)       |

|                                     | No PR<br>n=183 (62.2%) | PR<br>n=111 (37.8%) | All<br>n=294 (100%) |
|-------------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Outcome</b>                      |                        |                     |                     |
| Full recovery                       | 105/183 (57.4%)        | 43/111 (38.7%)      | 148/294 (50.3%)     |
| Recovery with persistent disability | 61/183 (33.3%)         | 56/111 (50.5%)      | 117/294 (39.8%)     |
| CNS-TB attributable death           | 17/183 (9.3%)          | 12/111 (10.8%)      | 29/294 (9.9%)       |

Score prédictif RP/IRIS  
à J120



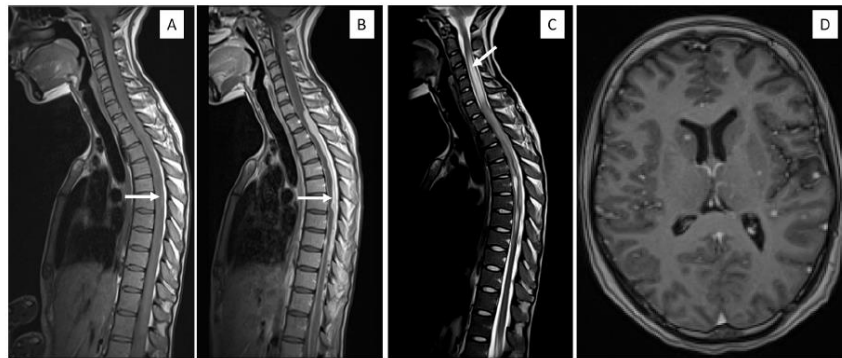
Low risk 25%

high risk 50%

# Tuberculose et immunomodulateurs

## PR/IRIS : anti-TNF

- Case reports (n > 50), surtout adultes, non VIH
- SNC ou médullaire
- Délai apparition IRIS/ anti-TB : <3mois
- Corticodépendance/résistance
- Anti-TNF utilisé:
  - Infliximab > adalimumab > thalidomide)
- Evolution
  - Guérison sans séquelles : <50%
  - Séquelles : >50%
  - Décès # 0 (biais..)
- JN 2025 CAPS
- Durée anti-TNF : 1 à 6 mois



Blackmore TK *et al. Clin Infect Dis* 2008 ; Jorge JH *et al. J Clin Rheumatol* 2012; Lee H-S *et al. J Infect Chemother* 2012; Molton JS *et al. Med J Aust* 2015; Lwin N *et al. Open forum Infect Dis* 2018; Santin M *et al. Medicine* 2020 Abo YN *et al. Pediatr Infect Dis J* 2020; Marais BJ *et al. Open Forum Infect Dis* 2021 ; Amarange *et al. Eur J clin microbiol* 2023; Marais S *et al. ID now* 2024.; Kumar *et al Clin Infect Dis* 2025

# Tuberculose et immunomodulateurs

## Que retenir?

- ❖ Indications d'un traitement immunomodulateur systématique initial:
  - **TB neurologique SNC , y compris chez PVVIH**
  - TB neurologique médullaire ou atteinte séreuse
- ❖ Indications d'un traitement immunomodulateur au cas par cas
  - **Réaction paradoxale/IRIS menaçant (neurologique++)**
- ❖ Quels immunomodulateurs ?
  1. **Corticothérapie forte dose**
  2. Anti-TNF (biothérapies) si corticodépendance
  3. *En cas d'AVC ou vascularite: discuter aspirine à faible dose*
- ❖ Quelle durée ?
  - Fixe 2-3 mois pour encadrer la décroissance de la corticothérapie?
  - En fonction de l'évolution clinique?

# Tuberculose et immunomodulateurs

## Questions non résolues

- ❖ Efficacité difficile à démontrer dans essais cliniques menés dans pays de forte endémie
  - Accès au diagnostic/soins très limité
  - TB non confirmées dans LCS > 60%
  - >60% PVVIH dans les essais TBM (diagnostics alternatifs)
  - Patients extrêmement sévères, mortalité précoce (<J15) très élevée
- ❖ Pas d'efficacité démontrée dans essais cliniques sur séquelles TBM chez les patients sévères au départ
- ❖ « Biais » des études de cas/rétrospectives pays à hauts revenus : moins de PVVIH, diagnostic plus précoce, patients moins sévères



# Tuberculose et immunomodulateurs

## Questions non résolues

- ❖ Faut-il continuer les corticoïdes dans la TB neuroméningée chez les PVVIH?
- ❖ Faut-il utiliser des corticoïdes systématiquement hors atteinte neurologique chez les PVVIH ?
  - En « prévention » des IRIS chez si  $CD4 < 100$  : plutôt non...
  - Pas de réduction de mortalité sous corticoïdes/TB disséminée PVVIH  $< 100$   $CD4$ <sup>1,2</sup>
- ❖ Essais phase 2/3 en cours/ à venir
  - Adalimumab et TBM chez PVVIH adultes
  - Aspirine et TBM adulte
  - Infliximab et TBM adulte



et la région Île-de-France

Palais des Congrès

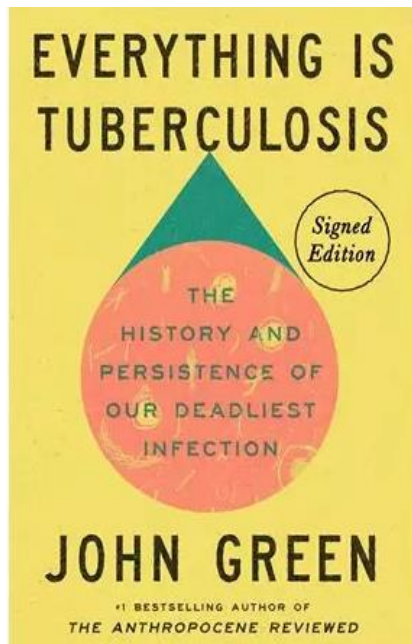


Journées Nationales d'infectiologie

du jeudi 18 juin au samedi 20 juin 2026

Journée Nationale de Formation  
des Paramédicaux en Infectiologie

Vendredi 19 juin 2026



Merci pour  
votre attention!

[nathalie.de-castro@aphp.fr](mailto:nathalie.de-castro@aphp.fr)