



Tuberculose et Inflammation : l'exemple des aggravations paradoxaes non-VIH

Pr A Bourgarit

INSERM UMR-S 945 CIMI

HUPSSD, Bondy

Conflits d'intéret

- AB ne declare aucun conflit d'intéret sur le sujet
- Etudes financées par ANRS, PHRC, STIC

Objectifs pédagogiques

- Connaitre la définition, les facteurs favorisant de l'IRIS non VIH
- Connaitre les éléments physiopathologiques associés à l'IRIS non VIH et leurs implications diagnostiques et thérapeutiques

Plan

- IRIS du non VIH
- La tuberculose est une pathologie immuno-inflammatoire
- Applications
 - Diagnostiques
 - Thérapeutiques

Femme 69 ans

Colite inflammatoire traitée par AZA
M de Horton corticodépendante

Histoire de la maladie

Janvier début de adalimumab
Mars : tuberculose disséminée, *Mtb* sensible
IDR négative
TDM thorax normal

Traitement:

Arrêt de l'adalimumab,
Prednisone 20mg/j
Quadrithérapie anti-tuberculeuse

Evolution:

Disparition de la fièvre, de l'hépatalgie
Normalisation des paramètres de
l'inflammation



Un mois plus tard:

Fièvre, arthralgies,
CRP 90

Cytolyse hépatique

Bilan infectieux négatif

Pas de résistance au traitement

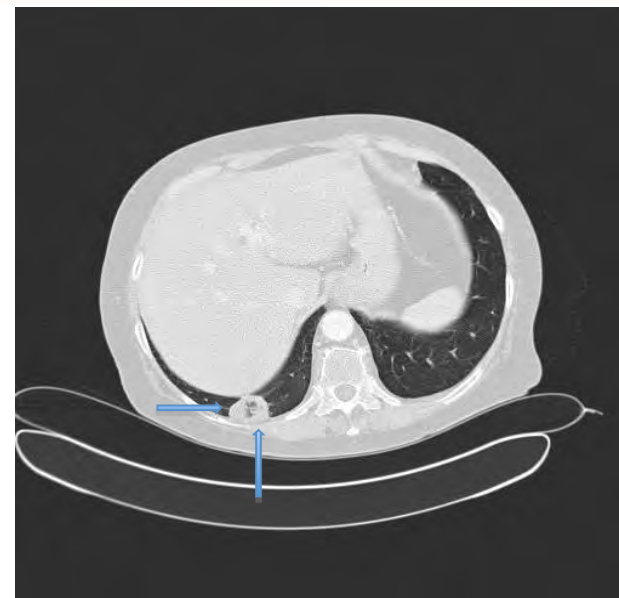
Bonne observance

TDM

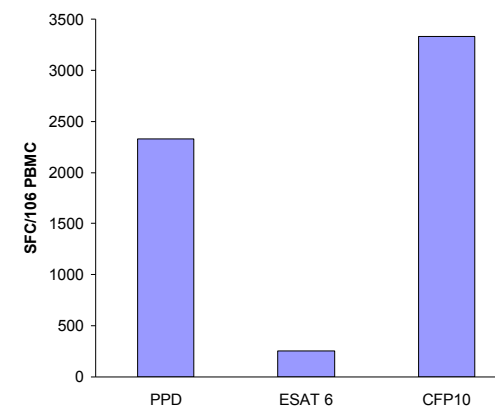
Apparition d'un nodule pulmonaire
nécrotique

ELISpot-IFN-g (IDR in vitro)

Réponse fortement positive pour PPD,
Ag RD1



ELISpot IFN-gamma



IRIS par reconstitution immunitaire après arrêt des Anti-TNF

C Rivoisy, JBS 2012



Aggravations paradoxales de la tuberculose

- Connue chez l'immunocompétent depuis l'avènement des traitements efficaces (Choremis CB, Am. Rev. Tuberc., 1955)
- Evolution spontanée des tuberculoses ganglionnaires: Ecrouelles et « pouvoir du Roi »

Définition

Aggravation paradoxale de symptômes inflammatoires sous traitement antituberculeux sans autre diagnostic (*Breen Thorax 2004*)

- Syndromes d'aggravation paradoxale
- 2004: Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire : IRIS

Historique:

- Ecrouelles et « pouvoir du roi » Saint-Louis ??
- 1950: premières descriptions avec les traitements antituberculeux actifs (*Choremis CB, Am. Rev. Tuberc., 1955*)
- 1996: redécouvert dans contexte VIH avec l'arrivée des antirétroviraux efficaces (HAART)
 - AZT et *M avium* (*French, AIDS 1992*)
 - Critères diagnostiques (*French AIDS 2004*)
 - Définitions roupe d'expert international ISHNIH (*Meintjes, LID 2008*)
- 2004- descriptions d'IRIS en dehors du VIH

Deux types d'IRIS

- Paradoxal:
 - Aggravation d'une infection connue, traitée et contrôlée
 - Paradoxale car traitement efficace, agent infectieux non vivant (cultures négatives)
- Démasquant:
 - Présentation aiguë au moment de la restauration immunitaire d'une pathologie opportuniste jusqu'alors totalement asymptomatique
 - Signes généraux et Syndrome Inflammatoire importants
 - Symptomatologie souvent inhabituelle, exacerbée
 - Complications sévères possibles

Pour faire un IRIS il faut

Une immunodépression réversible
+
Une pathologie intercurrente avec « symptômes
immunologiques »
+
Une restauration de l'immunité
=
IRIS

Immunodépressions réversibles

- Physiologiques

- Grossesse

- Cheng et al: 29 cas de détérioration clinique de TB au 4e j postpartum (1-30) : méningite, miliaire*

- Iatrogènes

- Neutropénie sous chimiothérapies

- Candidoses disséminées chroniques sous GCSF (*Chandesris, JMII 2010*)

- Immunosuppresseurs:

- Transplantation:

- IRIS post Cryptococose post T rénale (*Singh N, CID 2006*) associé à rejet du greffon

- Stéroïdes

- Biothérapies ciblées

- LEMP sous Natalizumab

- TB- IRIS sous anti-TNF (*Rivoisy et al, 2011*)

- Infectieuses

- VIH

- *Mycobacterium tuberculosis, leprae (Sd de reversion?)*

- *Cryptococcus neoformans*

- *Tropheryma whipplei...*

Une restauration immunitaire

- Physiologiques
 - Accouchement
- Iatrogènes
 - Arrêt des immunosuppresseurs
- Infectieuses
 - Traitement des infections

Détermine le délai d'apparition des symptômes d'IRIS:

- Accouchement 4j
- Arrêt des anti-TNF: selon molécule 3 à 6 semaines
- HAART 1 à 3 semaines (voire H12)

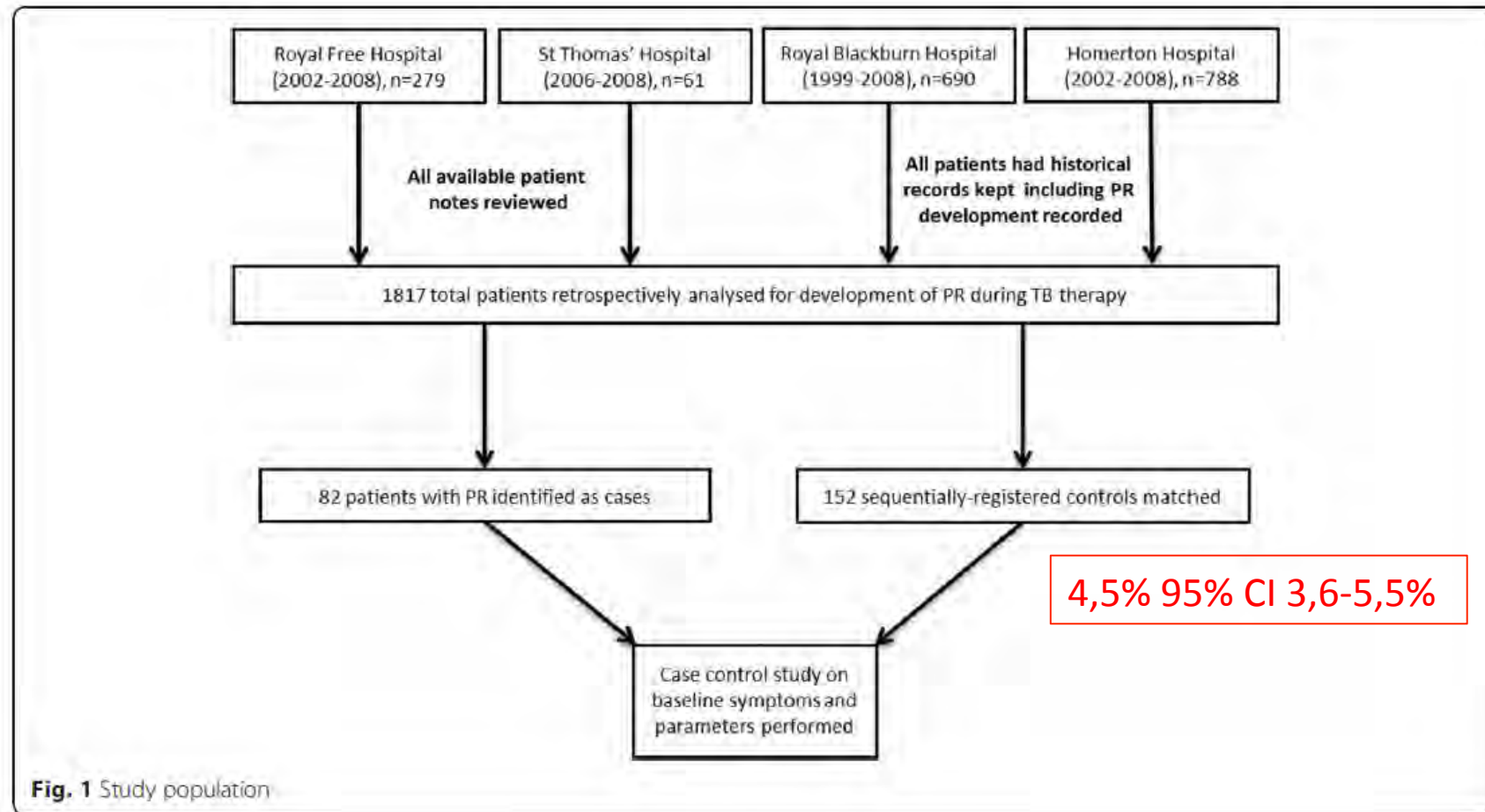
IRIS non VIH: présentation clinique

Clinical feature	Value for patients with:	
	Paradoxical reaction (<i>n</i> = 207) ^a	IRIS (<i>n</i> ≤ 417) ^b
Median time to onset (range), days	60 (20–157)	14 (2–114)
% with CD4 cell count of ≤100 cells/μl		45–90
Extrapulmonary TB (%)	50–80	20–100
Disseminated TB (≥2 sites) (%)	12–30	Up to 40
Reaction at site of primary infection (%)	75	65–100
Reaction at new site (%)	25	Up to 35
Fever (%)	14	65
New or increased pulmonary signs/symptoms (%)	35	40
New or increased lymphadenopathy (%)	4–25	67
New or increased GI ^c signs/symptoms (%)	2	Up to 60
New or increased CNS signs/symptoms (%)	46	0–15
Mortality rate, all	Rare	0–9.5
Mortality rate, CNS disease (%)		Up to 30

Paradoxical Reactions and the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

L. W. PRESTON CHURCH,¹ AMIT CHOPRA,² and MARC A. JUDSON²

IRIS non VIH fréquence



Determinants of treatment-related paradoxical reactions during anti-tuberculosis therapy: a case control study



Colin Stewart Brown^{1,2}, Colette Joanne Smith³, Ronan Angus MacCormick Breen⁴, Lawrence Peter Ormerod², Rahul Mittal⁵, Marie Fisk⁶, Heather June Milburn⁴, Nicholas Martin Price⁴, Graham Henry Bothamley⁷ and Marc Caeroos Isaac Lipman^{6,8*}

Brown et al. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:479



IRIS non VIH facteurs de risques

Table 4 Multivariate analysis of factors associated with development of PR: results from conditional logistic regression model

Table 3 Univariate analysis

Variable (N = 234 total u)

Demographics^a

Age (Mean)

Sex (%)

Ethnicity (%)

Baseline TB disease site,

Site (%)

Variable	Odds ratio (95 % CI)	P value	P value*
Age	0.98 (0.95–1.02) per increasing year	0.409	0.162
Sex	0.57 (0.19–1.67) for females	0.302	0.770
Site	Chest	1.00	0.663
	Abdominal	8.11 (0.18–356.01)	
	Brain	2.22 (0.22–23.30)	
	Peripheral lymph nodes	64.33 (9.60–431.25)	0.001
	Other or mixed sites	1.23 (0.41–3.74)	<0.001
HIV Status	Neaative	1.00	

IRIS et biotherapies

- Biothérapies immunosuppressives responsables d'infections
 - Anti-TNF
 - Natalizumab
 - Anti-CD52 Campath

C Rivoisy, N Nicolas, D Salmon, O Lortholary, X Mariette, A Bourgarit and F Tubach for the RATIO study group
ECCMID 2012, J Bone Spine 2015

**CLINICAL FEATURES AND RISK FACTORS
OF PARADOXICAL AGGRAVATION OF
TUBERCULOSIS AFTER ANTI TNF-ALPHA
WITHDRAWAL. A CASE CONTROL STUDY**

Methods: A retrospective case-control study nested in a cohort

Cases:

- Tuberculosis cases under anti-TNF α therapy, who experienced IRIS after anti TNF α withdrawal
- RATIO registry (4 cases)
 - National cases calls (10 cases) (SNFMI, SPILF, CRI)
 - Complete clinical, biological and radiological descriptions have been collected

Controls:

- Tuberculosis cases under anti-TNF α therapy, minimum follow-up of 6 months, without IRIS at anti-TNF α withdrawal
- RATIO (14 cases)
- National cases calls (14 cases)

Determination of **prevalence** among RATIO patients

Each IRIS-case was randomly matched to 2 controls according to the date of TB diagnosis +/- one year.

All statistical analysis have been done by the clinical search unit of Bichat hospital

IRIS criteria

- **Proven tuberculosis** (bacteriological or histological)
- **Initial improvement** after antitubercular treatment start (clinical or biological or radiological)
- **« Paradoxical aggravation »** with
 - worsening of clinical, or biological or radiological known features
 - and/or new clinical, biological or radiological symptoms or features consistent with tuberculosis.
- **No alternative explanations** for clinical deterioration :
 - Failure of tuberculosis treatment because of tuberculosis drug resistance
 - Poor adherence to tuberculosis treatment
 - Another opportunistic infection or neoplasm
 - Drug toxicity or reaction
- **Suspected immunological reconstitution** with :
 - TST positivation or quantiferon test positivation or quantiferon test very positive
 - Withdrawal or stop of the immunosuppressive agent

Adapted from INSHI criteria: Meintjes et al, Lancet Infect Dis 2008

Patients with IRIS

2001-2010

	N=14 Médiane(IQR)
Sex ratio	9F/5H
Age (an)	52 (41-64)
Pays de naissance (France/Autres)	6/8
Pathologie inflammatoire sous-jacente	PR 4 SPA 5 Horton 1 Psoriasis 2 Behcet 2
Durée d'évolution (an)	9,21 (4,64-20,06)
Anti-TNFa reçus	Adalimumab 5 Infliximab 7 Certolizumab 1 Etanercept 1
Durée du traitement (semaine)	37,14 (8,14-139,86)
Forme de tuberculose	Disséminée 11 Extrapulmonaire 1 Pulmonaire 2
Lymphocytes au diagnostic	1100 (900-1560)
Traitement antituberculeux Tri/quadri-thérapie	3/11

IRIS

Délai de l'IRIS (semaine)	Manifestations de l'aggravation paradoxale	Traitement adjuvant	Durée traitement anti tuberculeux (mois)
36	Fistulisation adénopathies cervicales droites	Corticoïdes Rituximab Chirurgie Reprise quadrithérapie	23
5	Cavitation lobaire supérieure gauche	Corticoïdes	22
21	Feutrage perisigmoïdien/abcès de la loge glutéale/ostéite trochantérienne gauche	Reprise quadrithérapie Chirurgie	18
13	Fistulisation adénopathies sus claviculaires, tuberculomes cérébraux	Corticoïdes	16
3	Apparition adénopathies médiastinales, altération fébrile de l'état général	aucun	13
4	Cavitation base pulmonaire droite, scissurite, apparition adénopathies médiastinales	aucun	8
19	Tuberculome en regard de C6, C7, adénopathies nécrotiques médiastinales laminant veine cave supérieure	Corticoïdes Reprise quadrithérapie	27
2	Augmentation de taille des adénopathies	Corticoïdes	12
9	Collection sous cutanée grand pectoral, adénopathie axillaire	Chirurgie	16
48	Péricardite, augmentation de taille des adénopathies médiastinales et mésentériques	Corticoïdes Reprise trithérapie	36
8	Augmentation de taille des adénopathies à la racine du mésentère et apparition de nouvelles lésions nodulaires de l'hémichamp pulmonaire gauche	Corticoïdes	?
3	Majoration des lésions pulmonaires	Aucun	?
2	Méningo-encéphalite lymphocytaire	Arrêt transitoire du traitement antituberculeux Corticoïdes	12
0	Ascite, tuberculomes cérébraux, atteinte rénale granulomateuse	Corticoïdes	12

IRIS: dans les **62 jours** apres debut TAT

Presentation clinique typique: abcès froid, augmentation d'adenopathies, caverne, tuberculome du SNC

Traitement **steroids** (8), Chirurgie (3), rituximab(1), Nouveau TAT (4), aucun (3)

Duree du TAT Antitubercular : **16 mois**

- Pas de profil type pour les patients présentant un IRIS, population superposable aux cas publiés
- Manifestations cliniques comparables à celles des IRIS sous ARV, ou des IRIS sous anti-tuberculeux

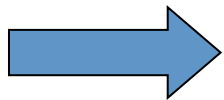
Médiane (valeurs extrêmes)	Patients recueillis N= 14	Données de la littérature N=10
Sex ratio	9F/5H	4F/6H
Age	52 (27-87)	46 (21-73)
Anti-TNFα reçus	Adalimumab 5 Infliximab 7 Certalizumab 1 Etanercept 1	Adalimumab 1 Infliximab 9
Pathologie inflammatoire sous jacente	PR 4 SPA 5 Horton 1 Psoriasis 2 Behcet 2	PR 5 SPA 2 Crohn 3
Forme de tuberculose		
<i>Disséminée</i>	11	5
<i>Extrapulmonaire</i>	1	1
<i>Pulmonaire</i>	2	4
Délai IRIS	9 semaines (0-48)	12 semaines (2-16)
Principales manifestations cliniques de l'IRIS	Aggravation de l'atteinte pulmonaire (2), apparition de caverne pulmonaire (2), apparition de tuberculomes (2), abcès froids (2), ostéite de contiguïté (1), péricardite (1), augmentation de la taille des adénopathies (6)	Aggravation de l'atteinte pulmonaire (4), apparition de caverne pulmonaire (1), apparition d'un épanchement pleural (1), fistulisation cutanée d'une adénopathie (1), augmentation de taille des adénopathies (3), signes neurologiques (1)
Traitement IRIS	Corticoïdes 9 Chirurgie 3 Reprise quadrithérapie 3 Rituximab 1 Aucun 3	Corticoïdes 4 Chirurgie 2 AINS 1 Adalimumab 1 Aucun 3
Guérison	12/14	9/10

Etude cas-témoin(1)

	Patients N=14	Controls N=28	p
Age (years, mean) <i>Missing data</i>	53.92 0	56.75 0	NS
Country of birth <i>High TB burden/other</i>	8/6	10/15	NS
Underlying inflammatory disease			NS
<i>Rheumatoid arthritis</i>	4 (28.6%)	15 (53.6%)	
<i>Psoriasis</i>	1 (7.1%)	1 (3.6%)	
<i>Ankylosing arthritis</i>	5 (35.7%)	8 (28.6%)	
<i>Crohn's disease</i>	0	1 (3.6%)	
<i>Other</i>	4 (28.6%)	2 (7.1%)	
Underlying disease duration (years, mean) <i>Missing data</i>	12.20 0	16.96 17	NS
Anti-TNFα agents			NS
<i>Soluble receptor</i>	1 (7.1%)	3 (10.7%)	
<i>Monoclonal antibody</i>	13 (92.9%)	25 (89.3%)	
Anti-TNFα treatment duration (year, mean) <i>Missing data</i>	83.08 0	61.73 0	NS
Lymphocytes count (/mm ³ , mean) <i>Missing data</i>	1231.1 5	1457.3 9	NS
Antitubercular treatment (number)			NS
1	0	4 (14.8%)	
2	0	4 (14.8%)	
3	3 (21.4%)	6 (22.2%)	
4	11 (78.6%)	13 (48.1%)	

Etude cas-témoins (2): dissémination de l'infection

	Patients N=14	Témoins N=28	p	OR [IC 95%]
Antécédent de tuberculose ou de contagé				
Oui	8 (61,5%)	2 (8,7%)	0,0173	12,7 [1,57-103,01]
Non	5 (38,5%)	21 (91,3%)		
Tuberculose			0.0329	5,56 [1.15-26.89]
Pulmonaire	2 (14,3%)	12 (42,9%)		
Extrapulmonaire	1 (7,1%)	5 (17,9%)		
Disséminée	11 (78,6%)	11 (39,3%)		



IRIS ont tuberculose plus disséminée

Etude cas-témoins (3): niveau d'immunodépression

	Patients N=14	Témoins N=28	p	OR [IC 95%]
Corticothérapie lors de la mise en route du traitement anti-tuberculeux				
Oui	10 (71,4%)	7 (25,9%)	0,0241	4,59 [1,22-17,24]
Non	4 (28,6%)	20 (74,1%)		
IDR au diagnostic de tuberculose				
<5 mm	2 (66,7%)	1 (33,3%)		
5 à 10 mm	1 (33,3%)	0 (0,0%)		
Phlycténulaire	0 (0,0%)	2 (66,7%)		
Activité de la pathologie inflammatoire sous-jacente au moment du diagnostic de tuberculose				
Nulle et faible	12 (85,7%)	18 (66,7%)	0,2259	
Moyenne et importante	2 (14,3%)	9 (33,33%)		



Les patients qui feront un IRIS sont plus immunodéprimés au moment du diagnostic de TB

Etude cas-témoins (4): conséquence de l'IRIS

	Patients N=14	Témoins N=28	p	OR [IC 95%]
Durée du traitement antituberculeux <i>Moyenne (mois)</i> <i>Données manquantes</i>	18,00+/-7,84 2	8,91 +/-2,86 6	0,0459	1,45 [1,01-2,10]



Les patients ayant fait un IRIS ont une durée de TAT plus longue

Prévalence calculée dans RATIO (1)

- 56 cas de tuberculoses suivis pendant au moins 6 mois
entre 2004 et 2007

- 4 IRIS

= prévalence: 7.14% [0.004-0.139]

Prévalence calculée dans RATIO (2)

- parmi les 29 patients avec facteur de risque de IRIS, tuberculosis disseminee et steroids
- 3 font un IRIS

= prévalence: 10,34% (0.00-0.214)

Prévalences

	Prévalence	Délai
IRIS des tuberculoses après anti-TNF α	7,14%	61 jours
IRIS des tuberculoses après mise sous ARV	10 à 43%	1 à 4 semaines
IRIS des tuberculoses après antituberculeux simples	11 à 30%	56 jours
IRIS des histoplasmoses après anti-TNF α	42%	6 jours

Dhasmana DJ et al. *Drugs* 2008, Cheng VCC et al. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2003, Jung JW et al. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011, Cho O-H et al. *J. Infect.* 2009, Cheng S-L et al. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007, Hage CA et al. *Clinical Infectious Diseases.* 2010

Diagnostic IRIS

- Pas de test diagnostique positif
- Clinique:
 - Chronologie +++:
 - 7-15j apres debut HAART,
 - 3-6 semaines apres arret anti-TNF
 - 6-12 semaines apres debut traitement anti-TB
 - Manifestations typiques exacerbées tres inflammatoires
- Arguments pour reconstitution immunitaire
 - Lymphocytes, CD4, IDR, sortie d'aplasie...

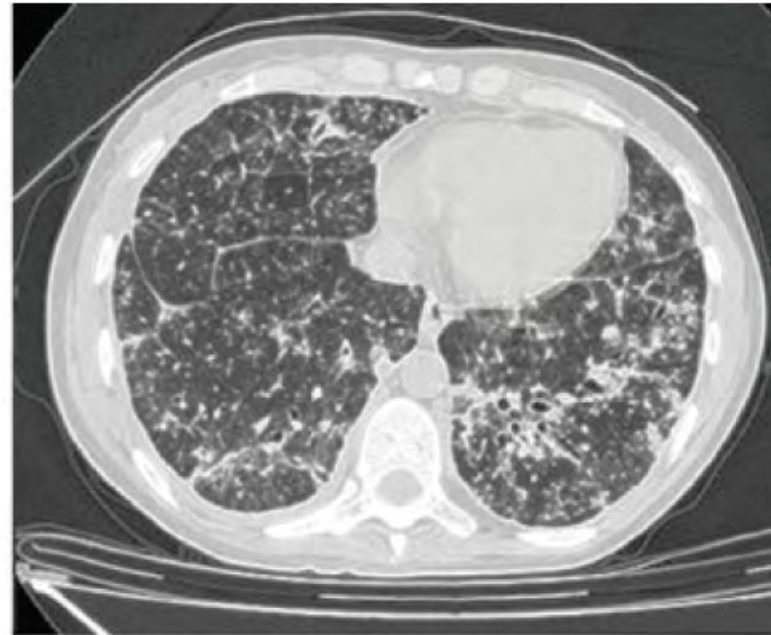
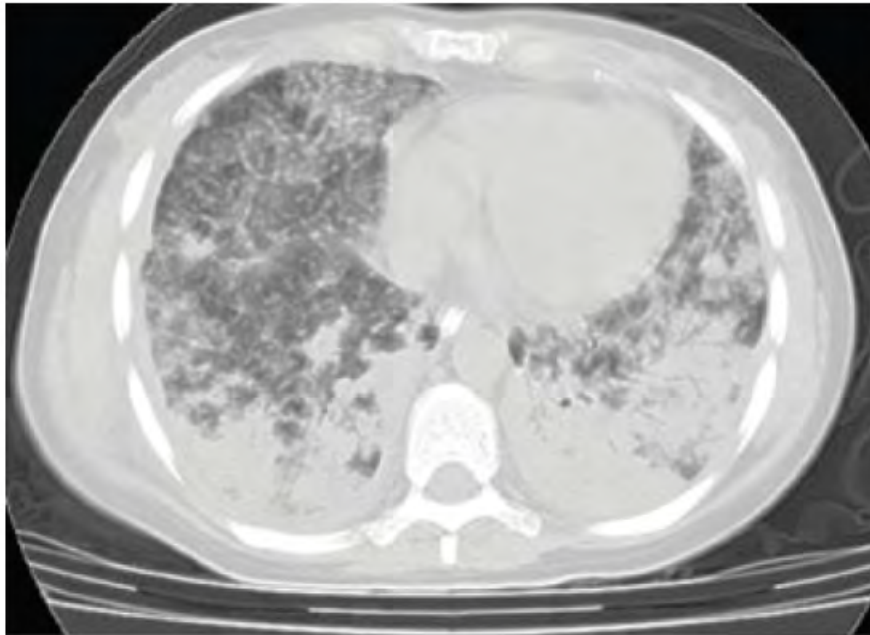
Pronostic de l'IRIS

- Evolution spontanément favorable en quelques jours à plusieurs mois
- Mortalité
 - Globalement faible < 5%
 - sauf
 - si atteintes SNC: TB, cryptococcose +++ (20% sous Natalizumab)
 - Infections fongiques
 - Autres localisations à risque: VAES, compressions
- Séquelles
 - possibles surtout dans les formes neurologiques
- Morbidité importante
 - Maladie aigue
 - Hospitalisations (*Meintjes, AIDS 2010*)
 - Investigations parfois invasives
 - Prolongations des traitements anti-infectieux
 - RATIO: 18,3 mois vs 9,1 mois (*Rivoisy et al*)
- Risques
 - Confusion avec
 - Rechute
 - Résistance (*Meintjes G, CID 2009*)
 - Autre maladie opportuniste
 - Retard à l'initiation du TARV (*Blanc FX, NEJM 2011*)

INFLAMMATION ET AGGRAVATIONS PARADOXALES

La tuberculose est une pathologie inflammatoire

+ Adalimumab



Wallis, CID 2009, Nat imm 2014

- Homme = hôte et réservoir exclusif de *Mtb*: lésion pulmonaire permet transmission agent...
- 1 patient sur 2 séquelles pulmonaires et diminution survie après guérison (*Pasipanodya, 2010*)
- Anti-tuberculeux: pénétration limitée dans granulomes + efficacité limitée sur *Mtb* dormante

Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results

André F.S. Amaral¹, Sonia Coton¹, Bernet Kato¹, Wan C. Tan², Michael Studnicka³, Christer Janson⁴, Thorarinn Gislason⁵, David Mannino⁶, Eric D. Bateman⁷, Sonia Buist⁸, Peter G.J. Burney¹ and the BOLD Collaborative Research Group⁹

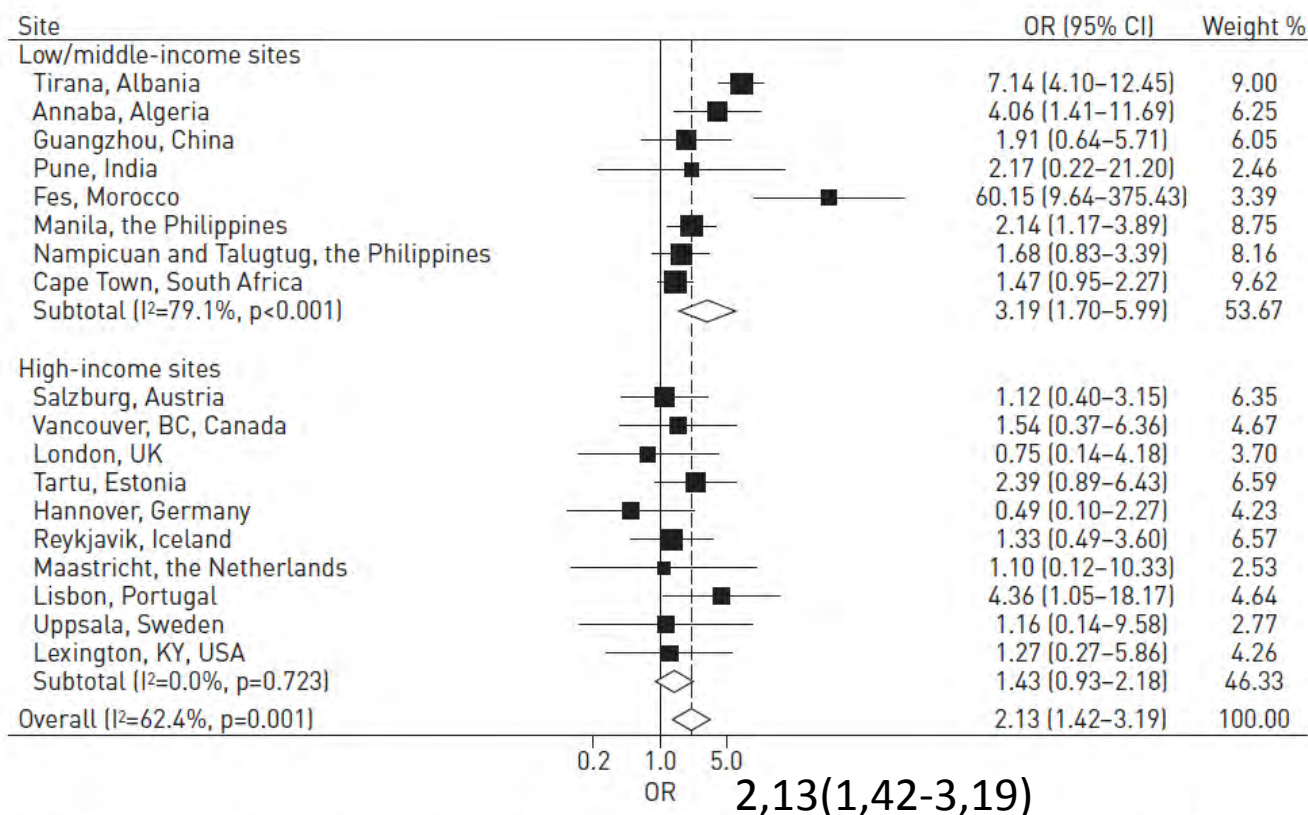
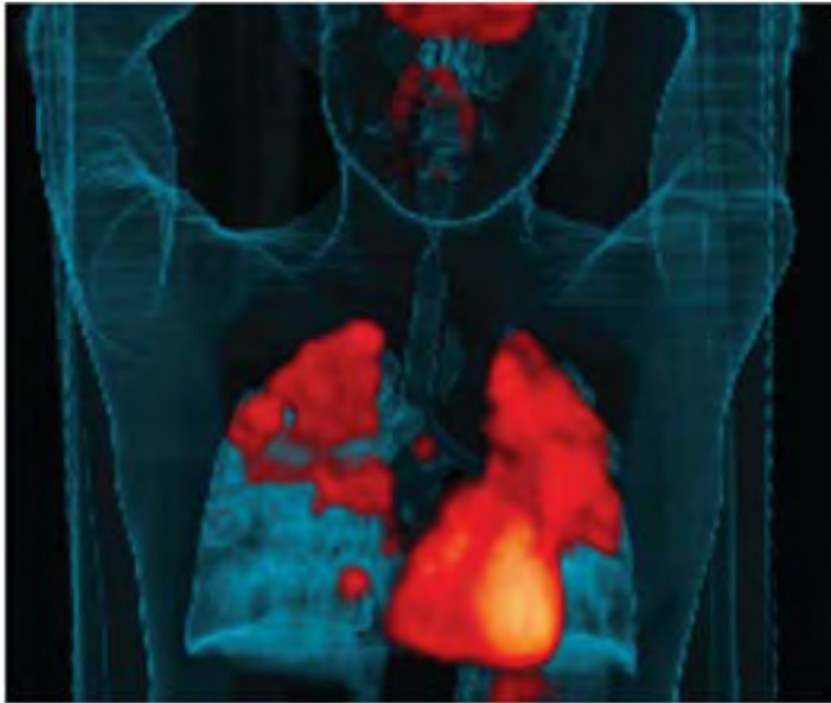
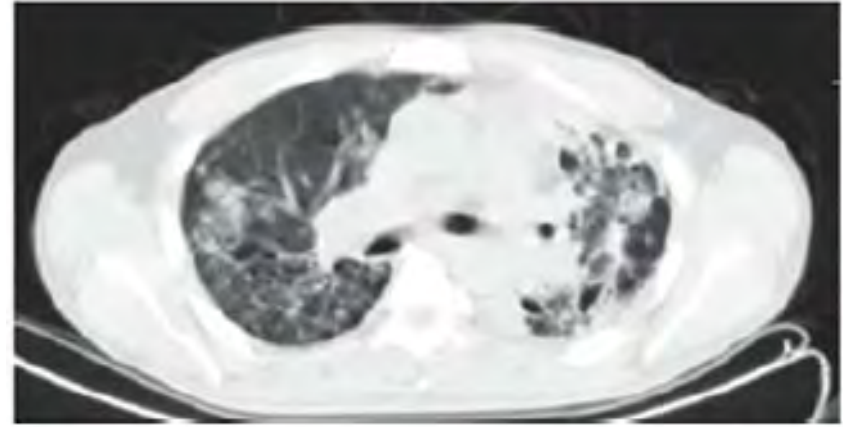
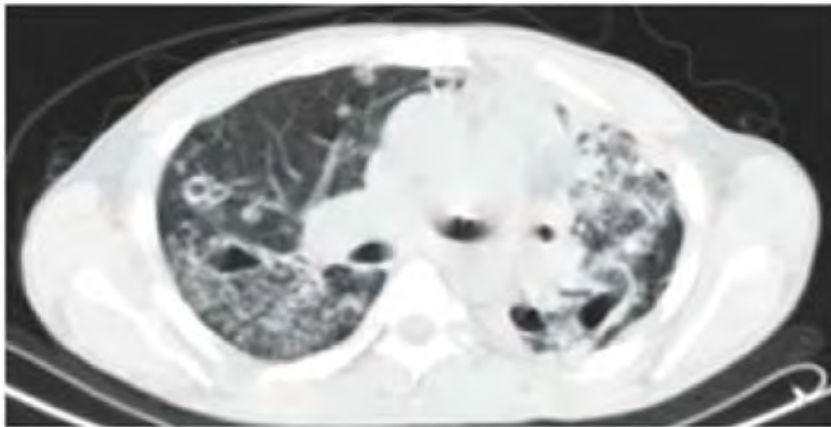
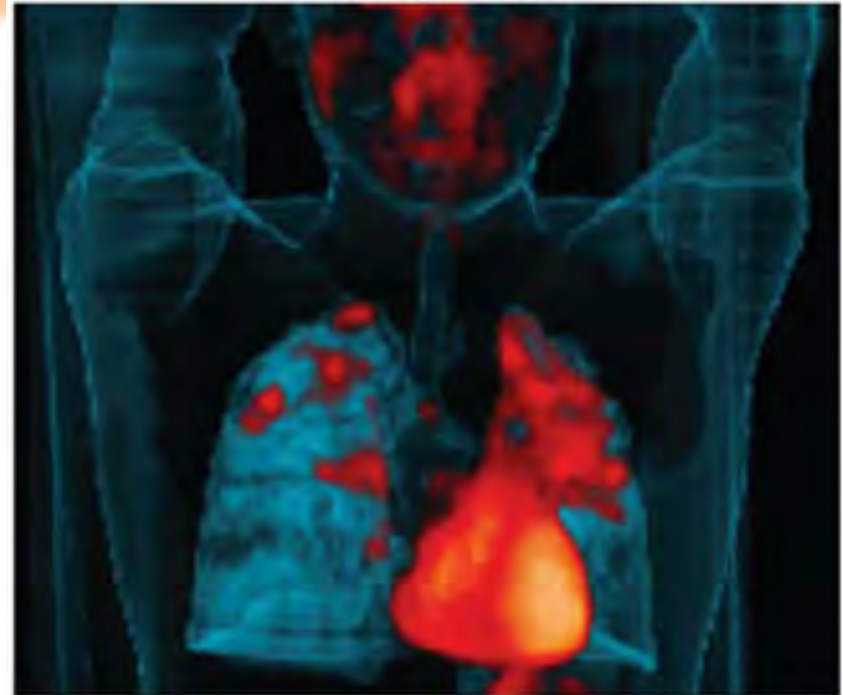


FIGURE 2 Odds ratios of spirometric restriction for a history of tuberculosis, by gross national income group (low/middle versus high) and site. All models were adjusted for age, sex, body mass index, and pack-years of smoking.

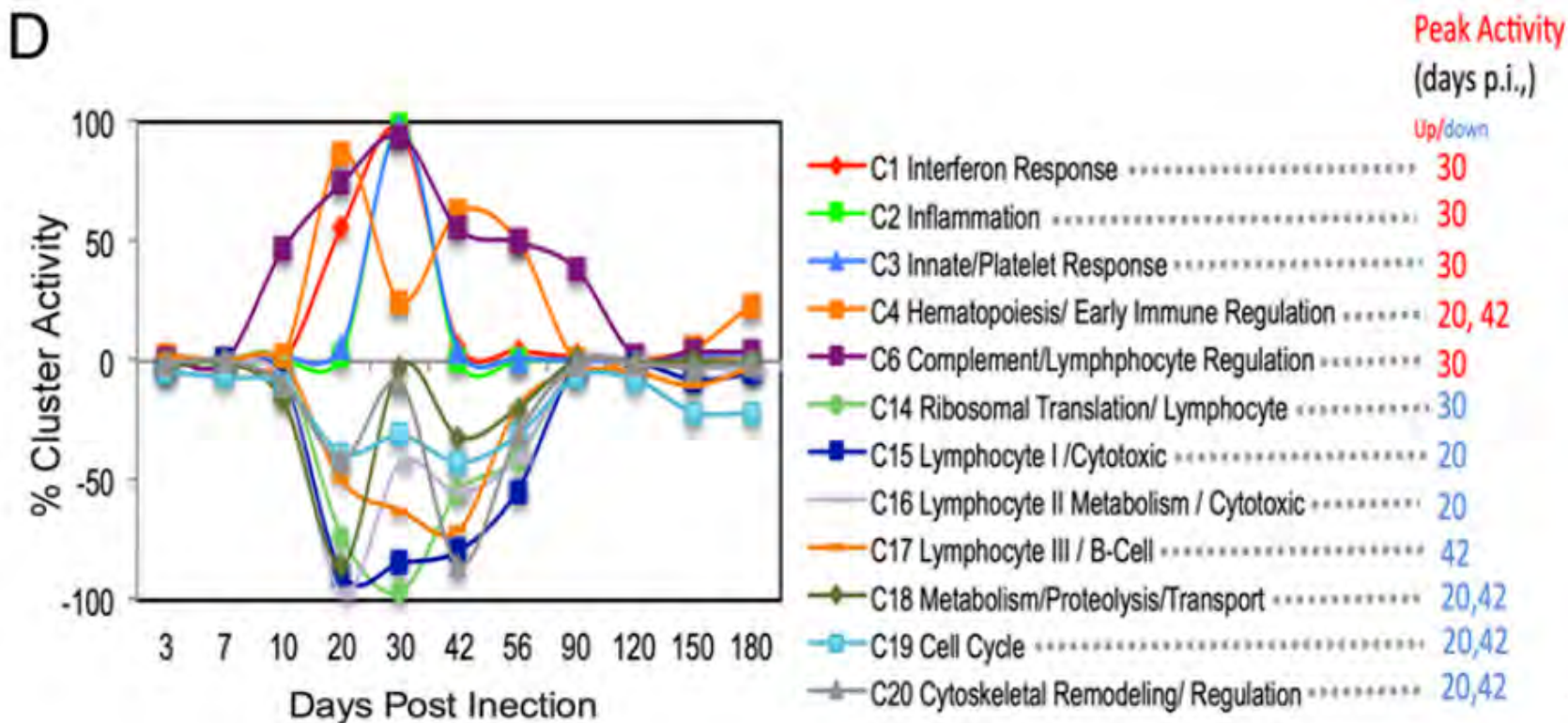
Start of therapy



2 months later



Inflammation corrélée aux lésions pulmonaires, cérébrales...



Early Whole Blood Transcriptional Signatures Are Associated with Severity of Lung Inflammation in Cynomolgus Macaques with *Mycobacterium tuberculosis* Infection

Hannah P. Gideon,^{*,1} Jason A. Skinner,^{†,1} Nicole Baldwin,[‡] JoAnne L. Flynn,^{*} and Philana Ling Lin[‡]

Published November 11, 2016, doi:10.4049/jimmunol.1601138



Le granulome : protecteur ou destructeur?

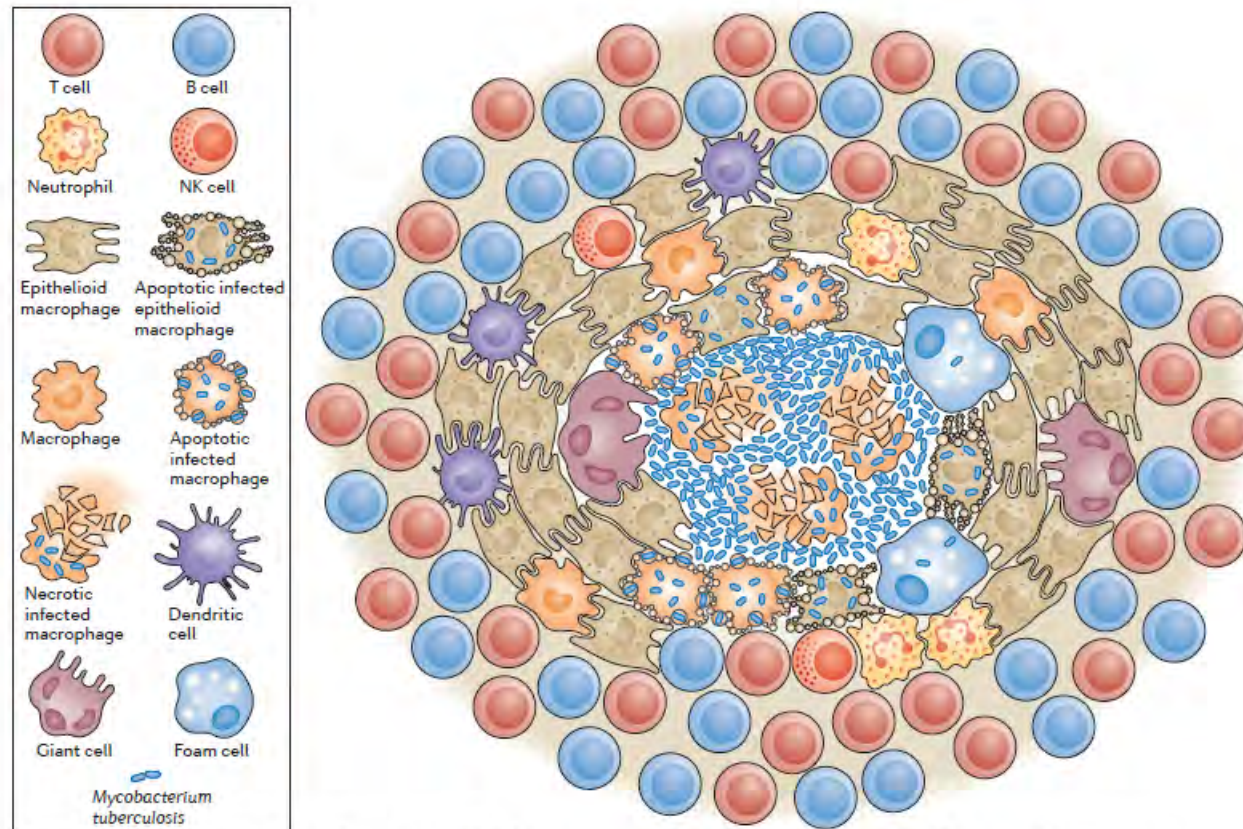


Figure 1 | Structure and cellular constituents of the tubercular granuloma. The tubercular granuloma is

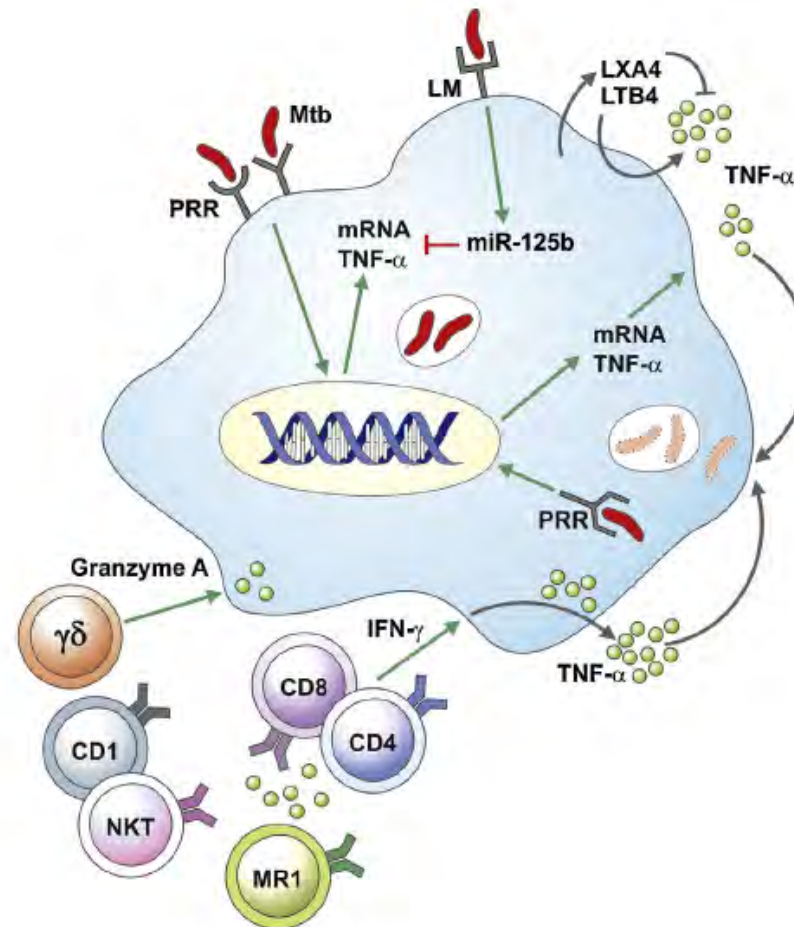
Structure basique: agregat compact organise de cellules epitheliodes et macrophages interdigités

Necrose caseuse en son centre: *Mtb*

TNF-alpha : Protecteur ou Pathogène?

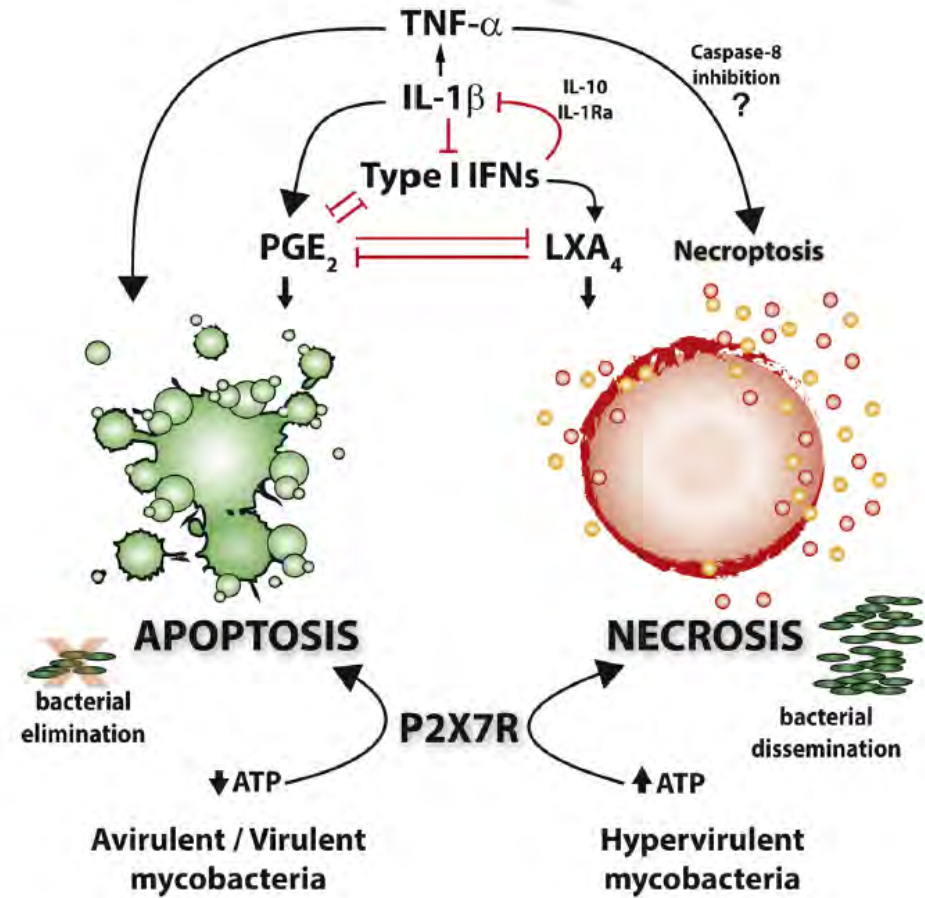
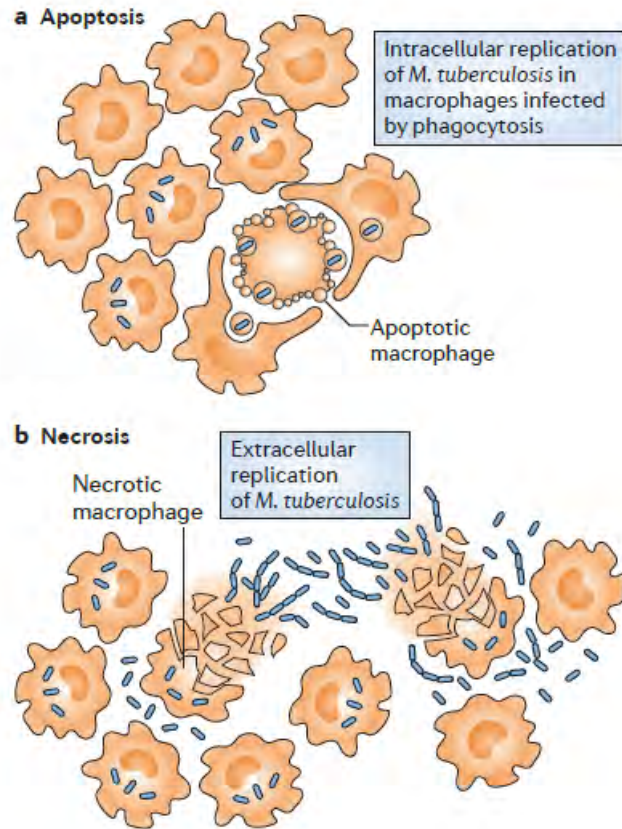
Absence:

- TB sous anti-TNF
- Souris TNF KO: granulomes non formés



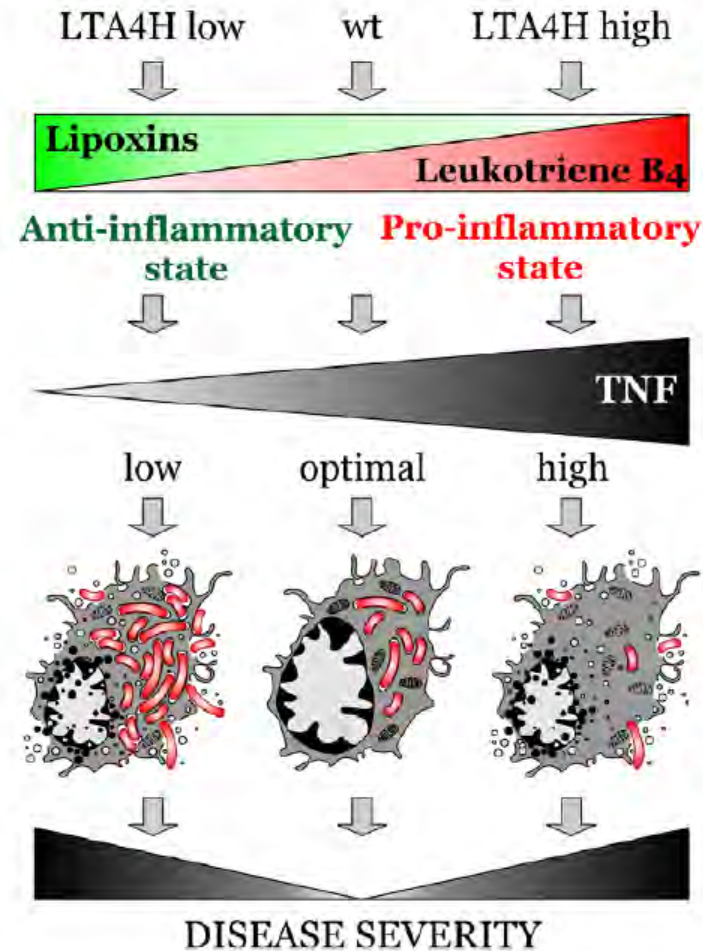
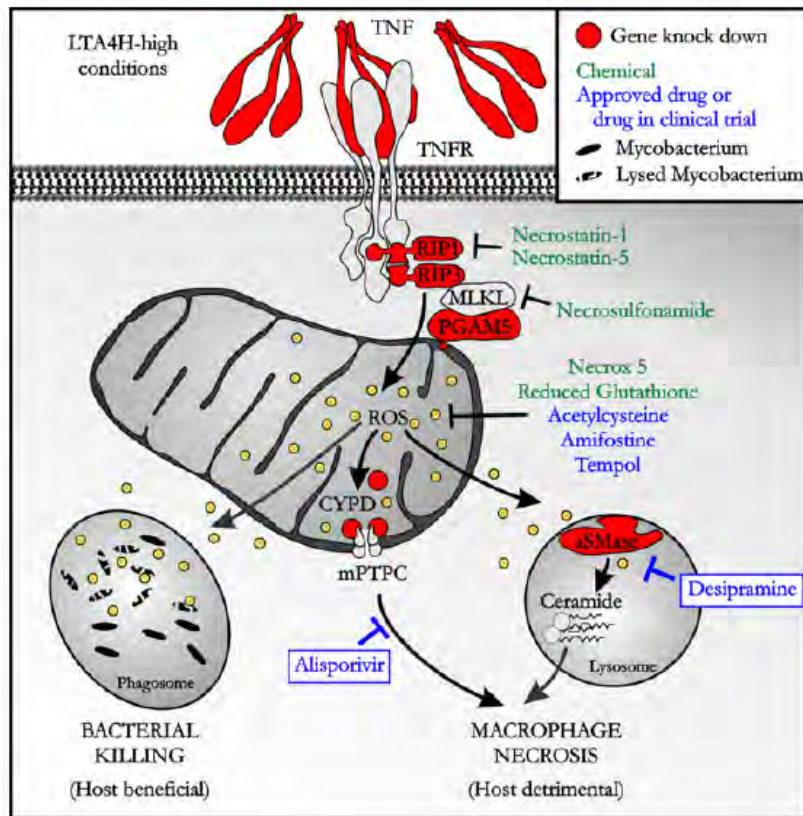
TNF à fortes doses induit à la fois une destruction du pathogène, mais aussi de l'hôte

Nécrose/apoptose

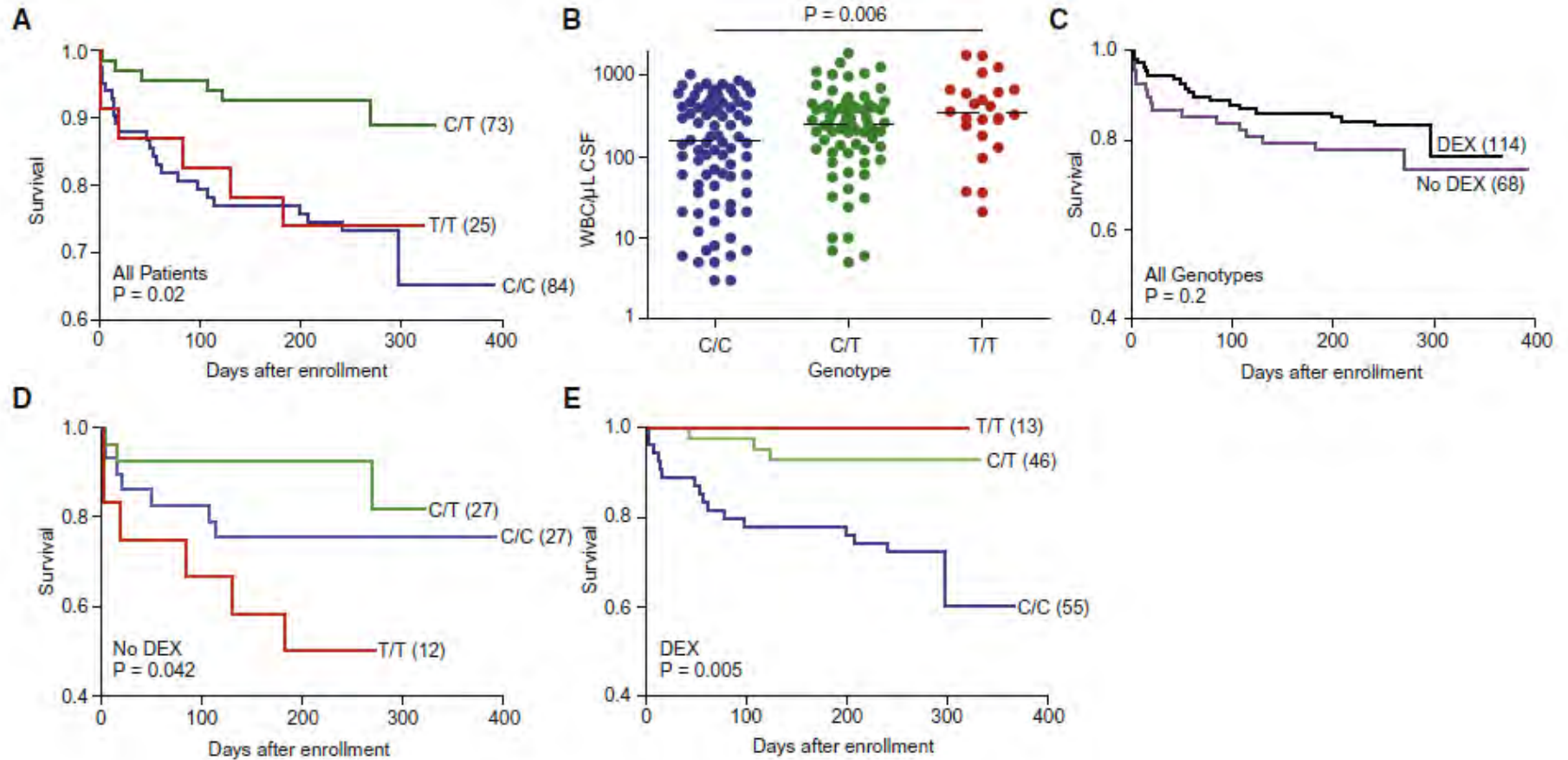


Nécrose moindre controle de la multiplication Mtb

Equilibre entre absence de réponse et trop d'inflammation



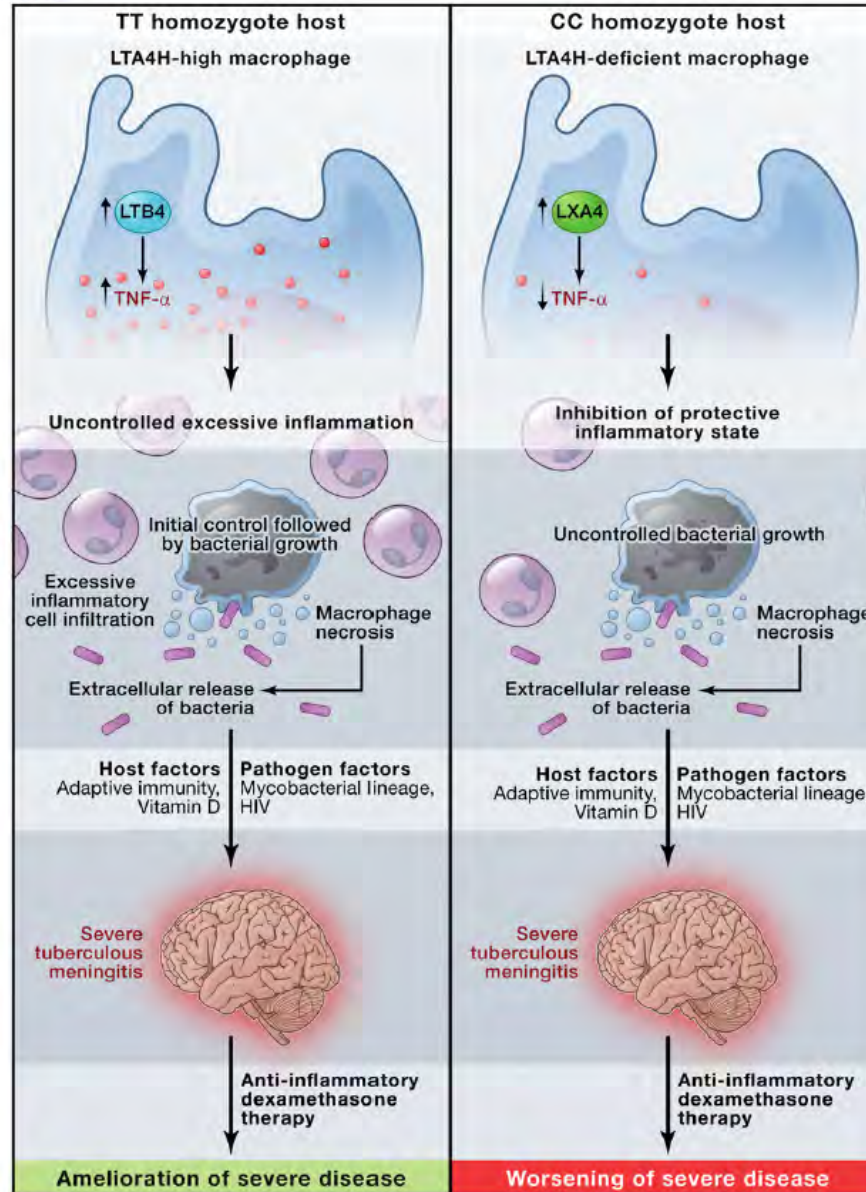
Genotype LTA4H associé à sévérité chez zebrafish et cohortes humaines soit par trop ou par pas assez d'inflammation



Tobin et al, Cell 148, 434–446, February 3, 2012

Innate Immunity to TB: A Druggable Balancing Act

Ajit Lalvani,^{1*} Marcel A. Behr,² and Saranya Sridhar¹

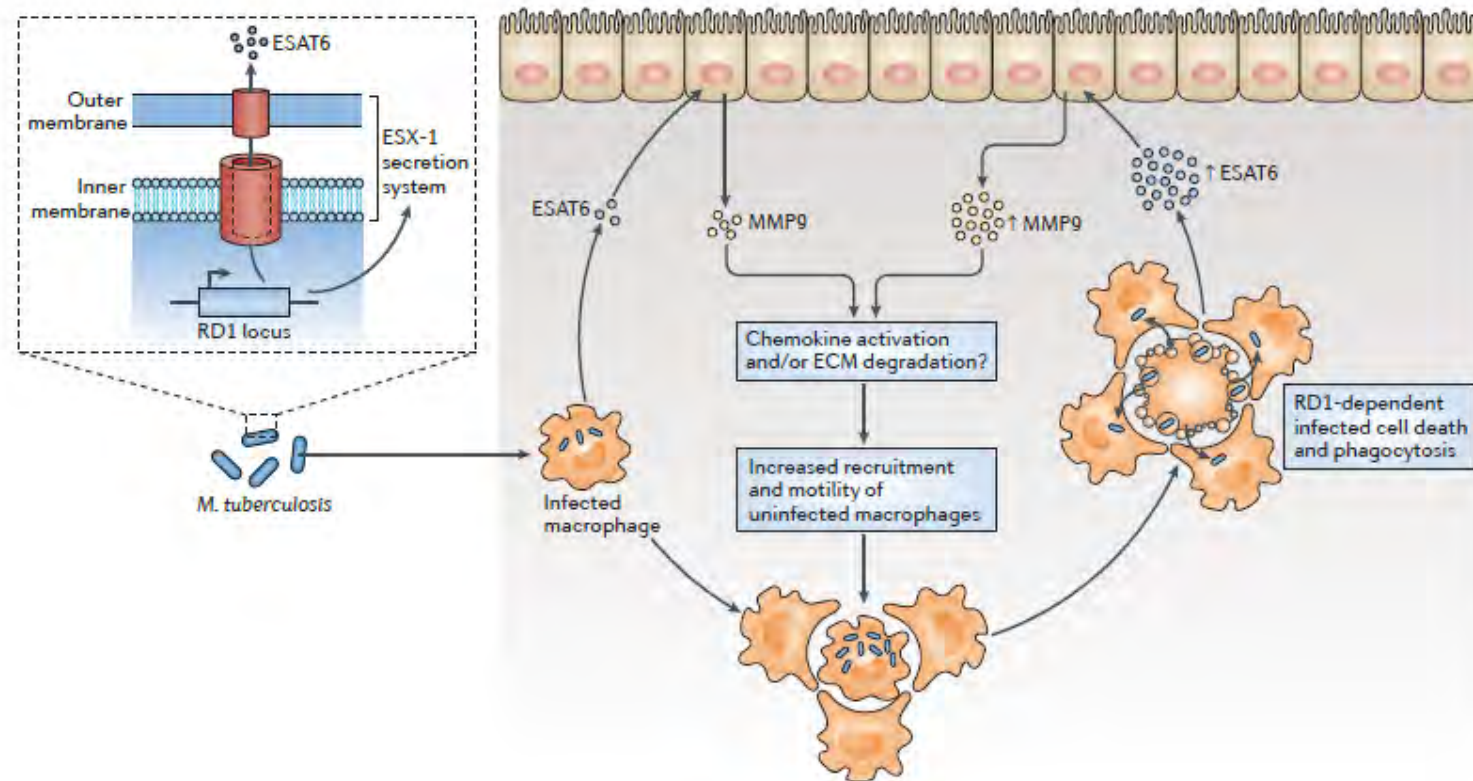


Cell 148, February 3, 2012

GREPI
Groupe pour l'Étude et l'Éducation en Pneumologie Infectieuse

5^{es}
JOURNÉES
de GREPI

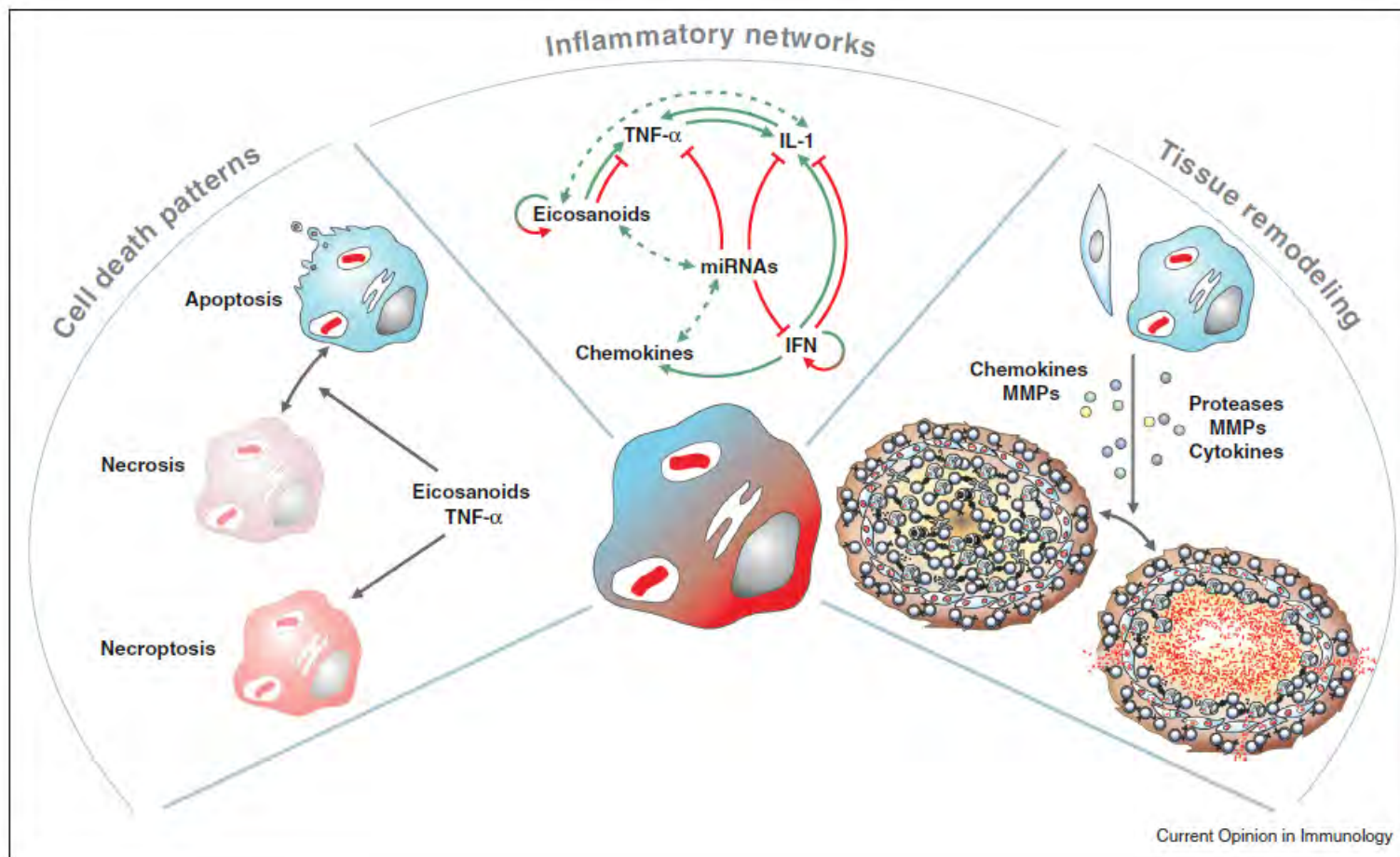
Cellules endothéliales et Métalloprotéases (MMP9)



- ESAT-6 sécrétée, transcription MMP9/ c endo/epitheliales: recrutement, chimiotactisme de macrophages non infectés
 - NB: Augmentation expression MMP9 associée à susceptibilité à Crohn, Sarcoidose et GPA
 - Applications: inhibiteurs de MMP9

Ramakrishnan L, Nat Rev Imm 2012

L'ensemble de ces mécanismes provoque une inflammation persistante et délétère



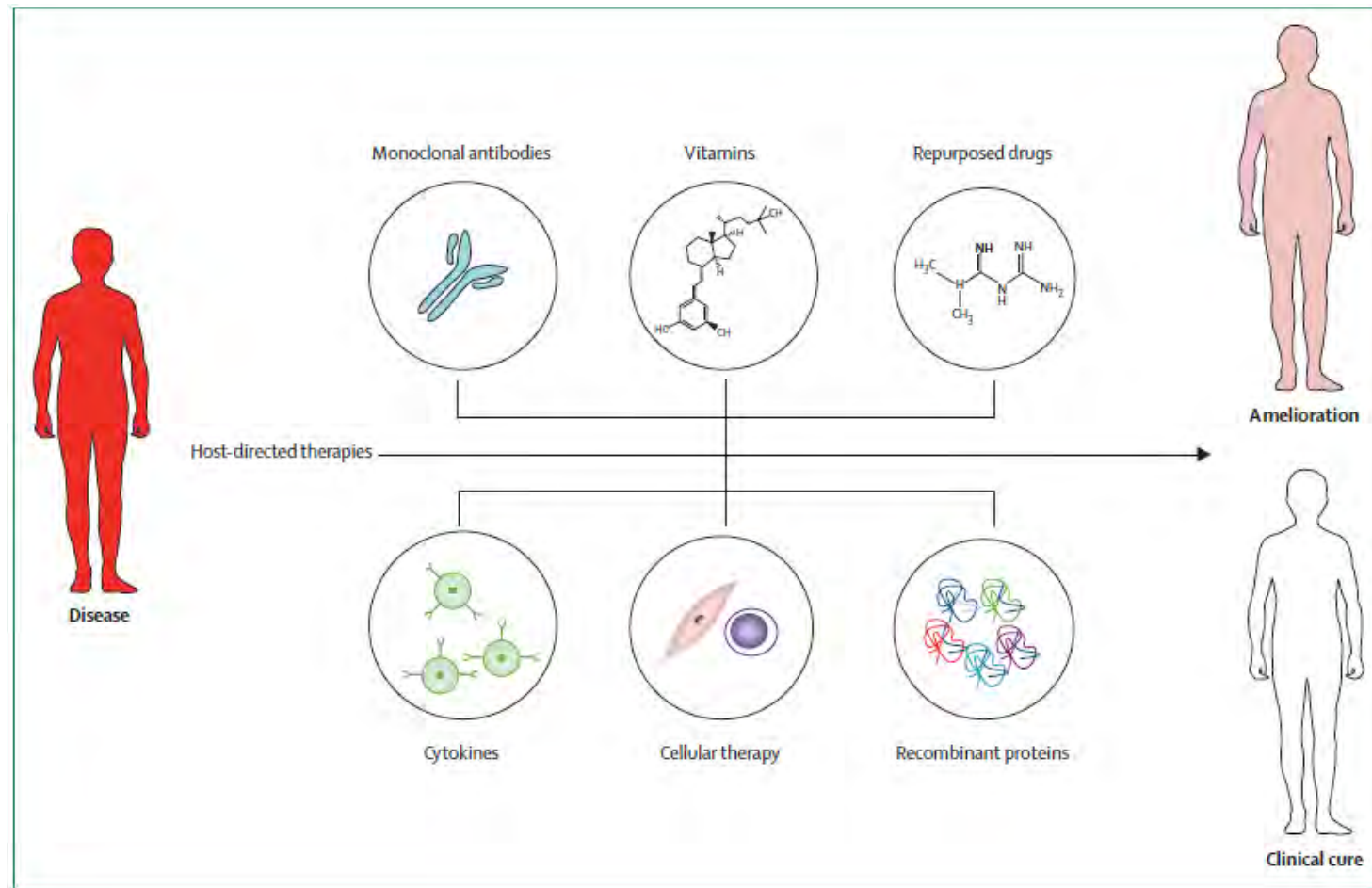
Corticoides et indications

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Applications: thérapeutiques

Host-directed therapies for infectious diseases: current status, recent progress, and future prospects

*Alimuddin Zumla, Martin Rao, Robert S Wallis, Stefan H E Kaufmann, Roxana Rustomjee, Peter Mwaba, Cris Vilaplana, Dorothy Yeboah-Manu, Jeremiah Chakaya, Giuseppe Ippolito, Esam Azhar, Michael Hoelscher, Markus Maeurer, for the Host-Directed Therapies Network consortium**



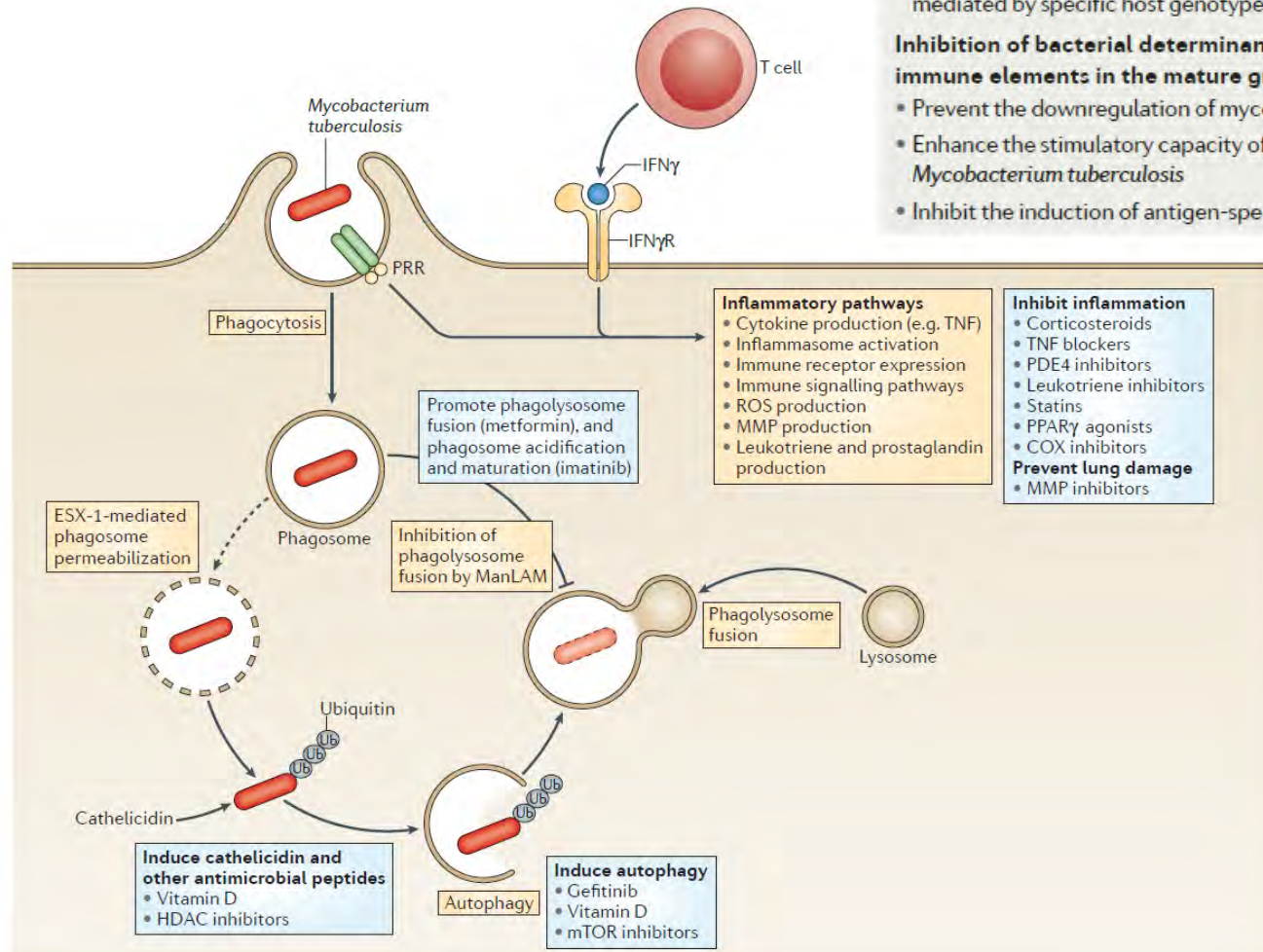
Box 3 | Potential therapeutics to render granulomas protective

Modulation of granuloma expansion and/or maintenance through macrophage recruitment, death and phagocytosis

- Decrease macrophage recruitment to granulomas: decrease bacterial production of ESAT6 using drugs or neutralizing antibodies; decrease ESAT6-induced production of matrix metalloproteinase 9 (MMP9) by epithelial cells; decrease MMP9 activity; block MMP9-induced macrophage chemotaxis to granulomas
- Decrease ESAT6-induced apoptotic cell death of macrophages
- Decrease the phagocytosis of apoptotic macrophages by blocking 'eat me' signals
- Decrease the necrosis of infected macrophages that occurs under certain conditions mediated by specific host genotypes

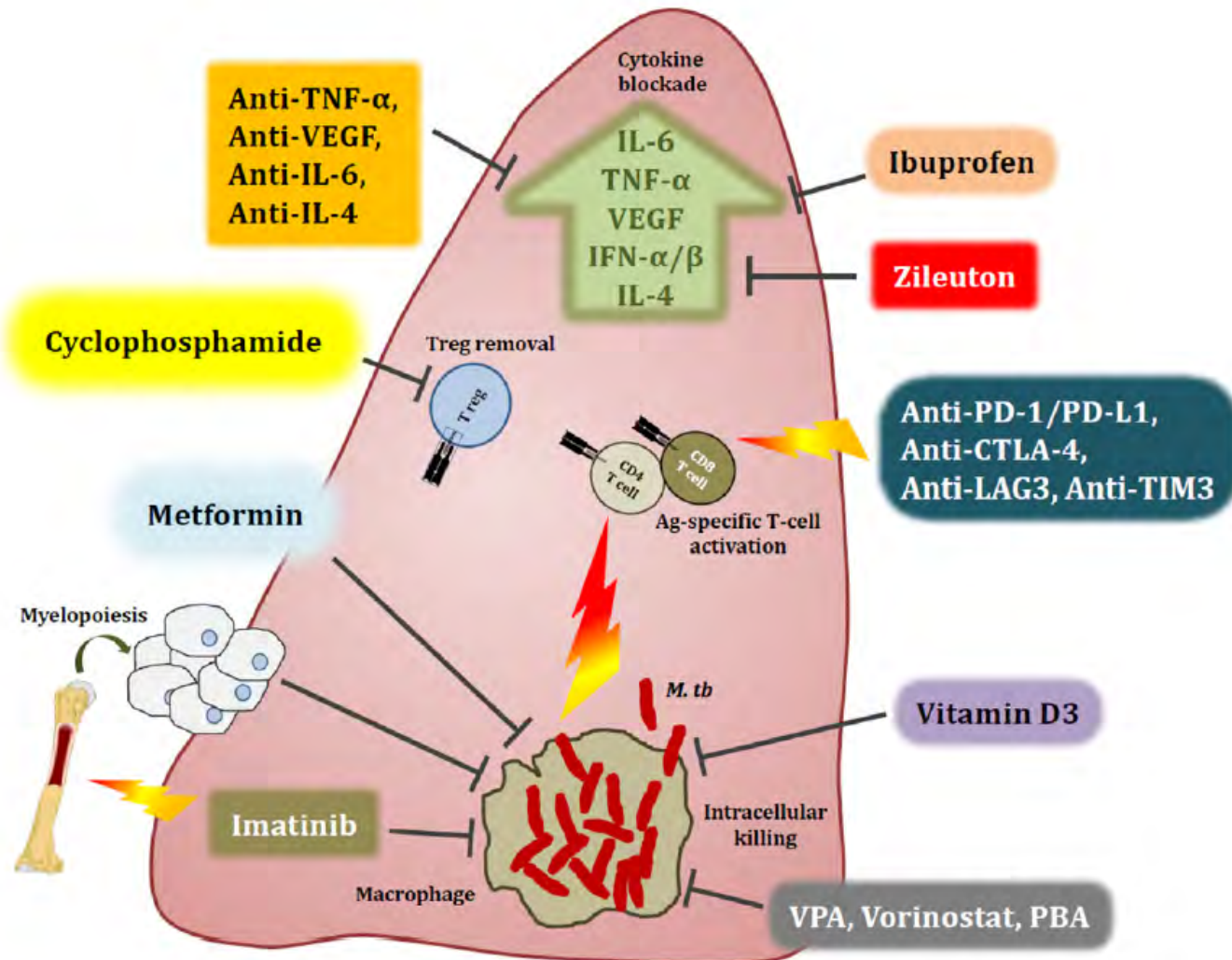
Inhibition of bacterial determinants that facilitate resistance to adaptive immune elements in the mature granuloma environment

- Prevent the downregulation of mycobacterial antigens in chronic granulomas
- Enhance the stimulatory capacity of antigen-presenting cells infected with *Mycobacterium tuberculosis*
- Inhibit the induction of antigen-specific regulatory T cells



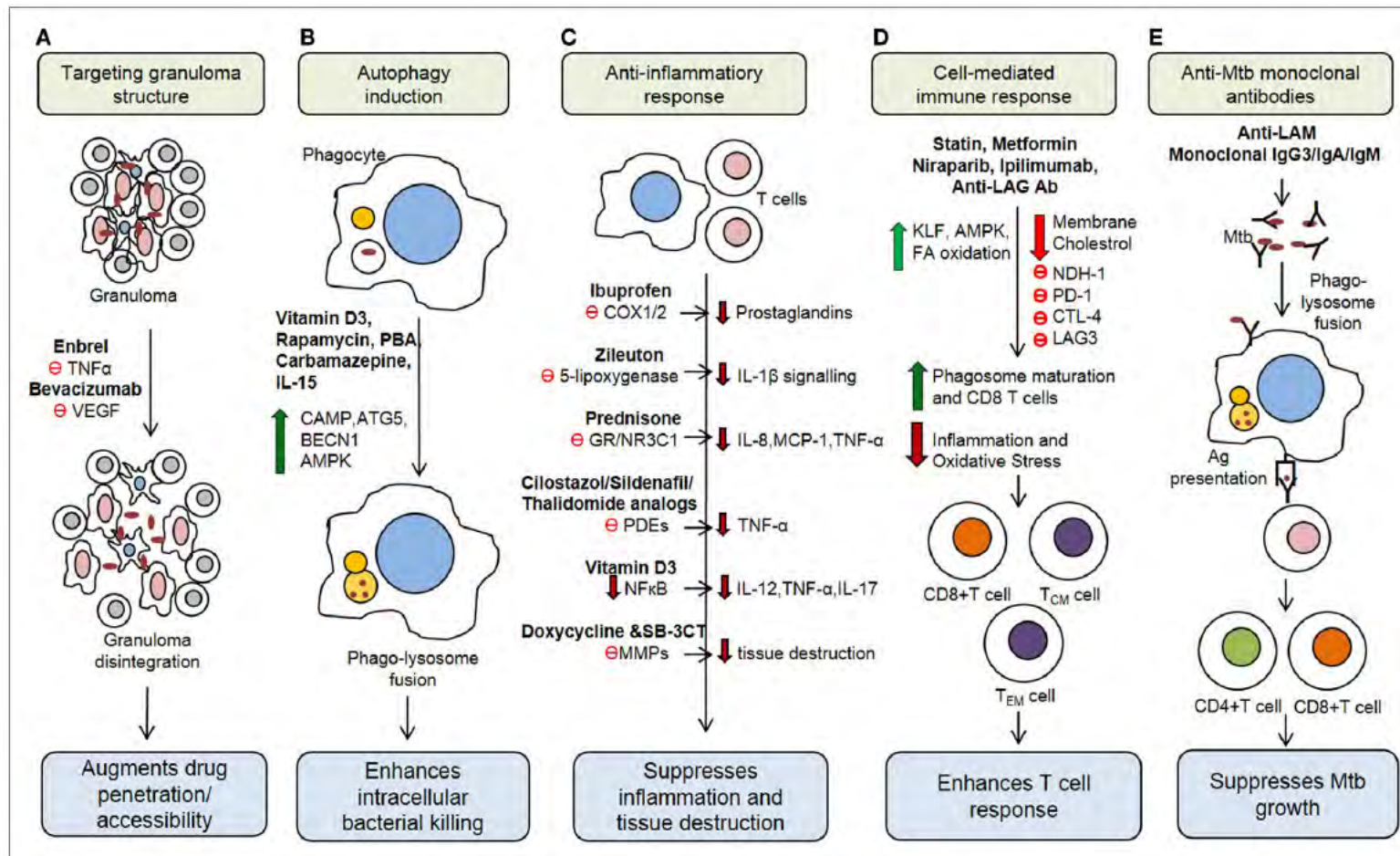
Potential of immunomodulatory agents as adjunct host-directed therapies for multidrug-resistant tuberculosis

Alimuddin Zumla^{1†}, Martin Rao^{2†}, Ernest Dodoo² and Markus Maeuer^{2,3*†}



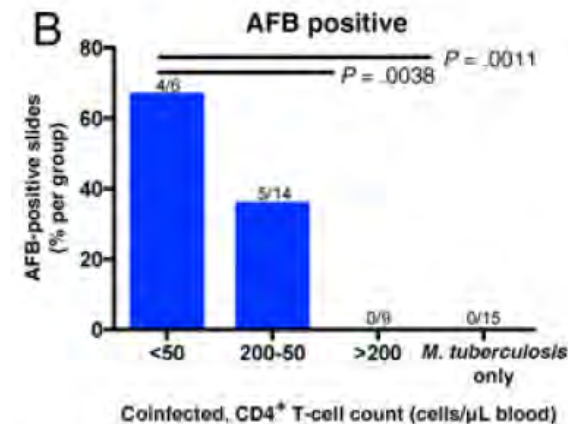
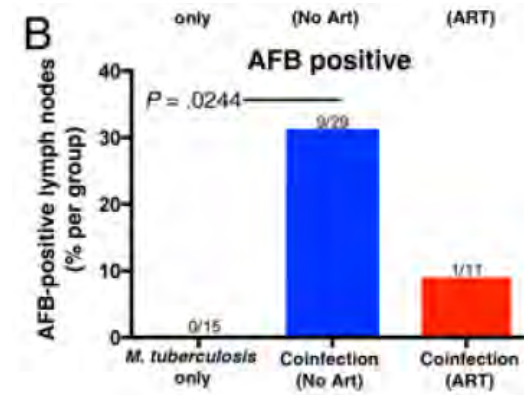
Host-Directed Therapeutic Strategies for Tuberculosis

Afsal Kolloli and Selvakumar Subbian*

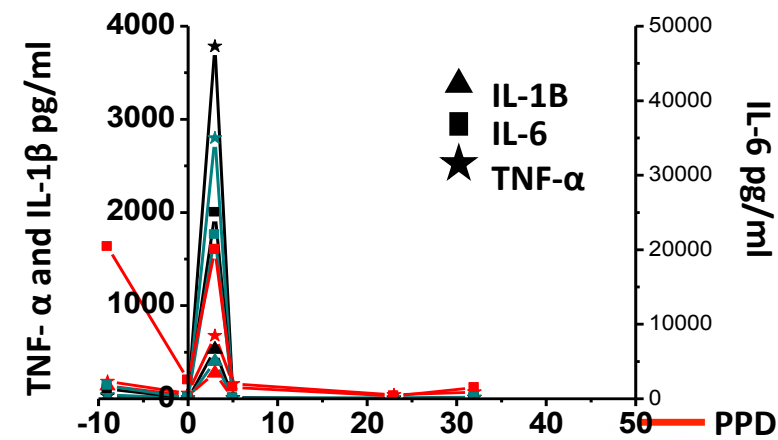
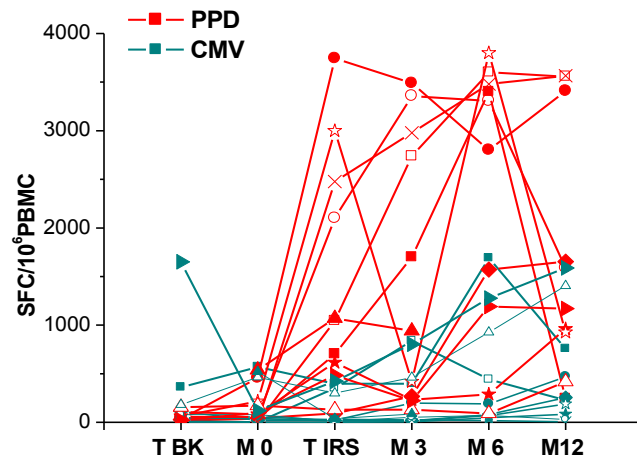
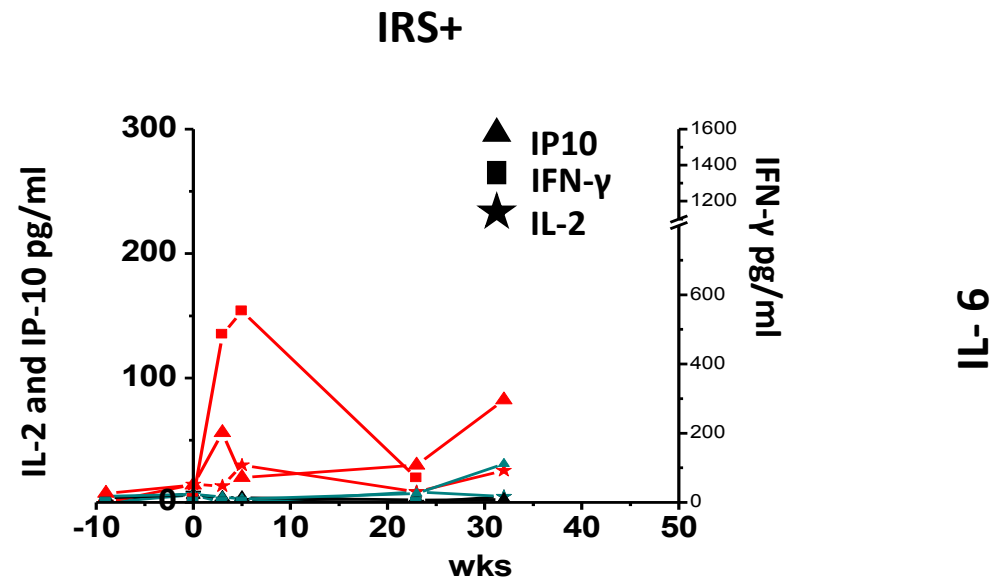


Autre exemple d'équilibre rompu

- Infection par le VIH:
 - Pas d'inflammation
 - Moins de séquelles pulmonaires
 - Meilleure pénétration des antibiotiques
 - Mais TB disseminées extrêmement "bacillaires" (LAMurinaire, ED- mais cultures +) peu symptomatiques
 - Attention à la reconstitution immunitaire

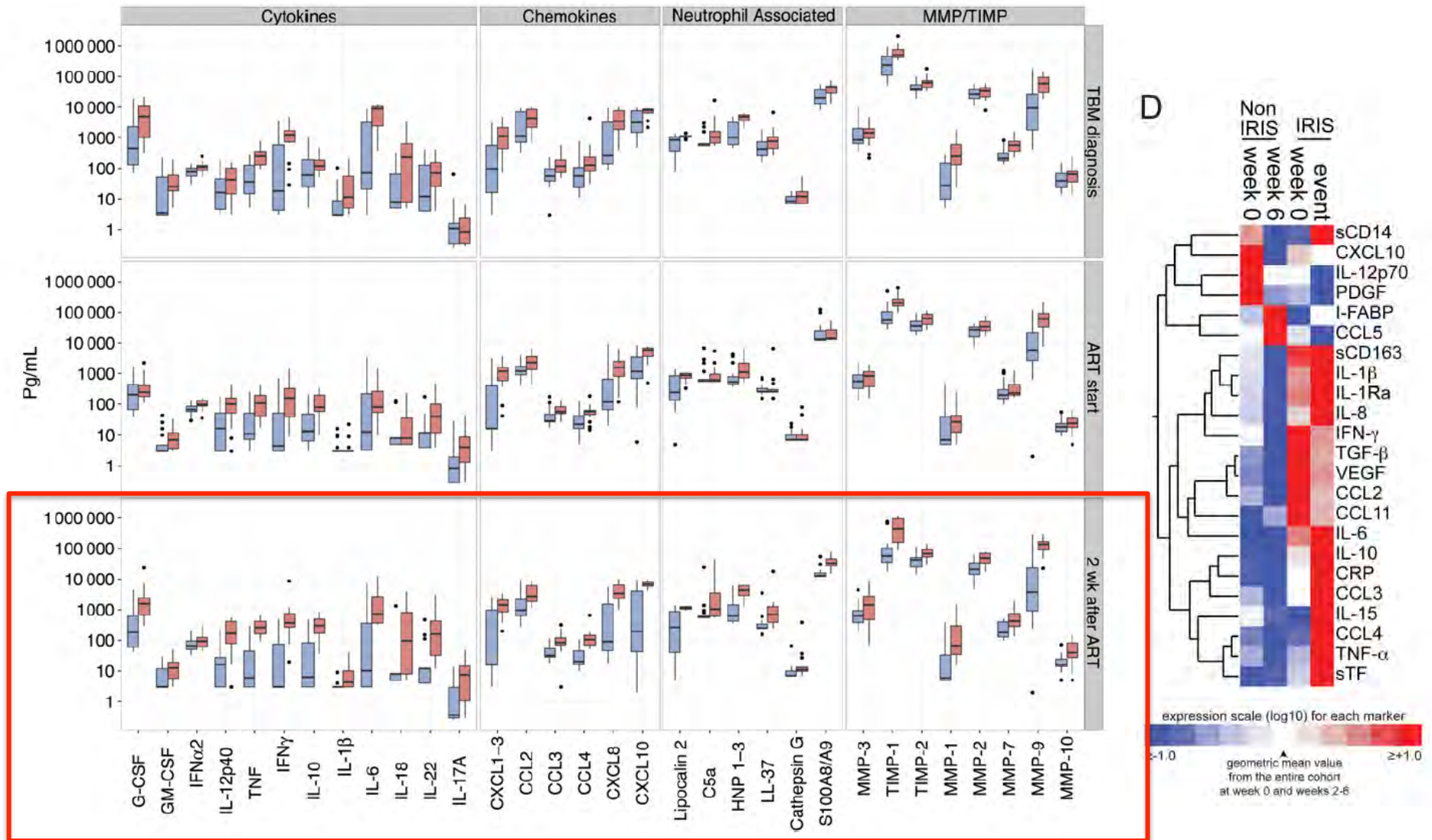


Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire: IRIS

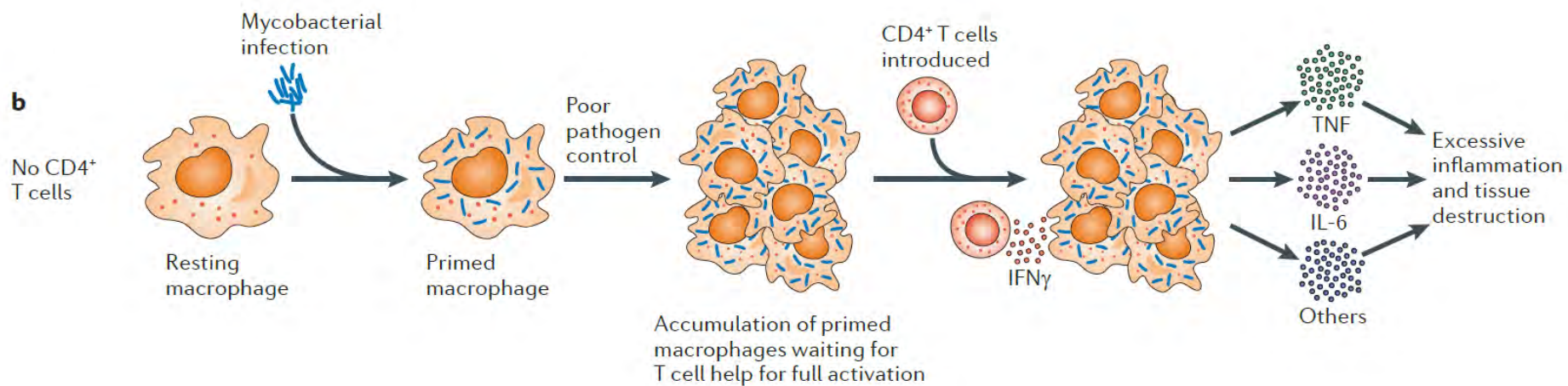


Bourgarit et al, AIDS 2006

IRIS= Reponse inflammatoire non spécifique, intense, immunité innée et acquise

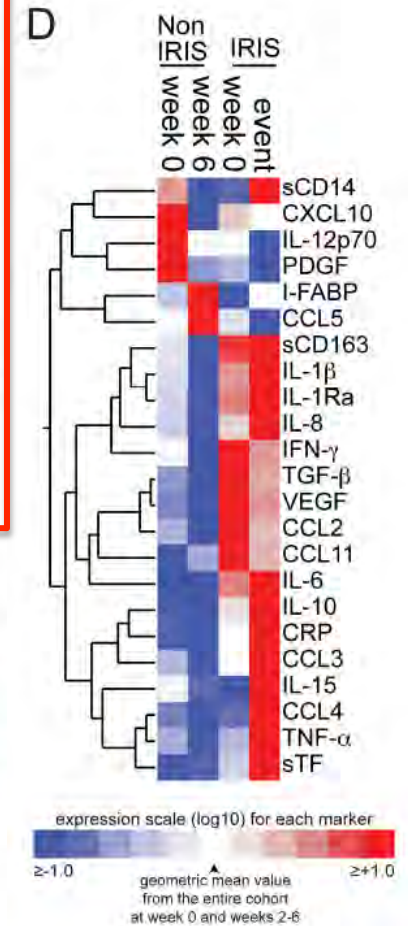
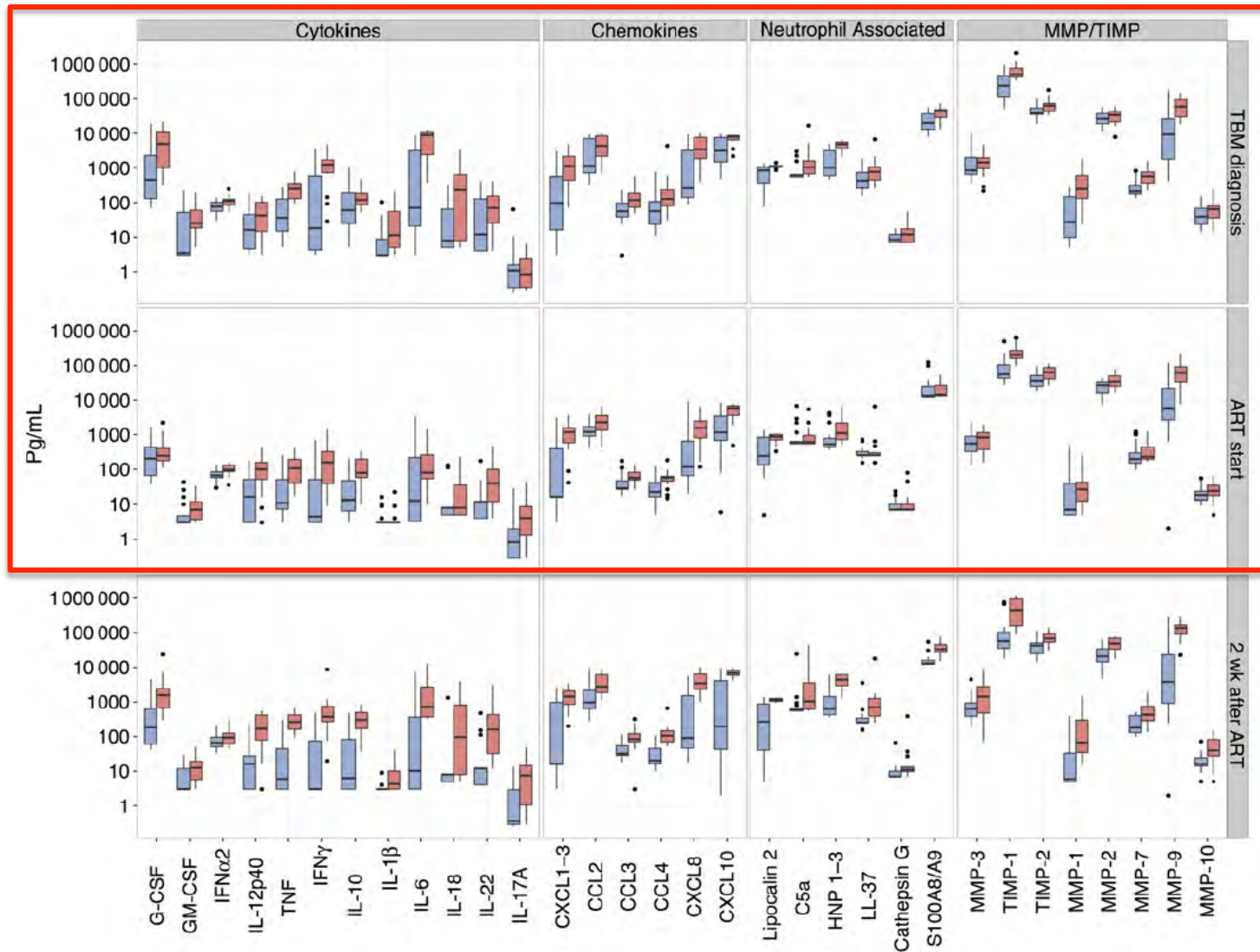


Reconstitution d'une réponse spécifique efficace, non contrôlée dans un contexte de sur-charge antigénique



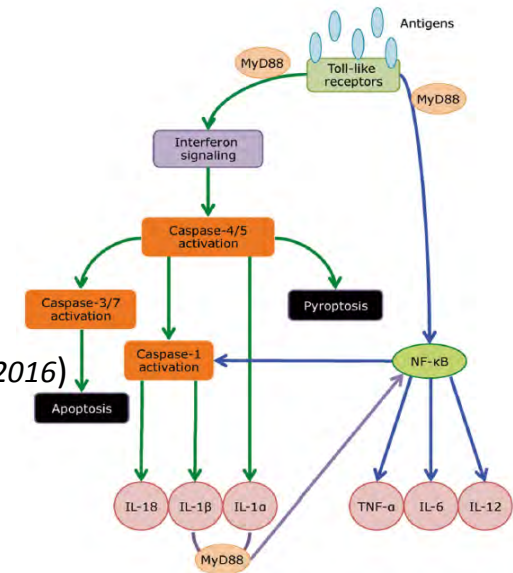
Barber Nat Rev Immunol 2012

A baseline: syndrome pré-inflammatoire non spécifique



IRIS: Rôles de l'immunité innée

- Défaut de présentation de l'antigène ou anomalies de la réponse à la présentation antigénique (*Barber, Blood 2010*)
- Défaut d'élimination de l'agent pathogène
 - par NK (*Pean, Blood 2012, Camelia*), iNKT
 - par monocytes et PNN: Defaut de phagocytose liée à FcGR et complément (restauré par DXM) (*Bell L, 2017*)
- Anomalies de balance inflammation/regulation
 - inhibiteurs/activateurs sur LT Gd (*Bourgarit et al 2009*)
 - Metalloproteases et fibrose/caverne pulmonaire (*Tadokera EJI 2014, Ravimoran 2016*)
 - Augm CD14++CD16- augm sCD14 et 63, IL-6, IFN-g, (*Andrade Plos 2014*),
 - Inflammasome aberrants et caspases Induit par TLR2 (Inhib MyD88)
- Terrain génétique:
 - LT4H genotype muté CT/TT associé à TB-IRIS grave (mais pas apparition de IRIS) (*Narendran Pune 2016*)
- CRP, IL-6 avant HAART prédictifs d'IRIS
 - Lien avec la charge bactérienne?
 - Défaut de contrôle de l'infection?
 - LPS (*Goovaerts, Plos 2014*)



Applications diagnostiques predictif d'IRIS ?

Research Paper

Vitamin D, D-dimer, Interferon γ , and sCD14 Levels are Independently Associated with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Prospective, International Study[☆]

Laura W. Musselwhite^{a,b}, Bruno B. Andrade^{c,d,e}, Susan S. Ellenberg^f, Ann Tierney^f, Pablo F. Belaunzaran-Zamudio^{g,h}, Adam Rupertⁱ, Michael M. Lederman^j, Ian Sanne^k, Juan G. Sierra Madero^g, Irini Sereti^{a,*}

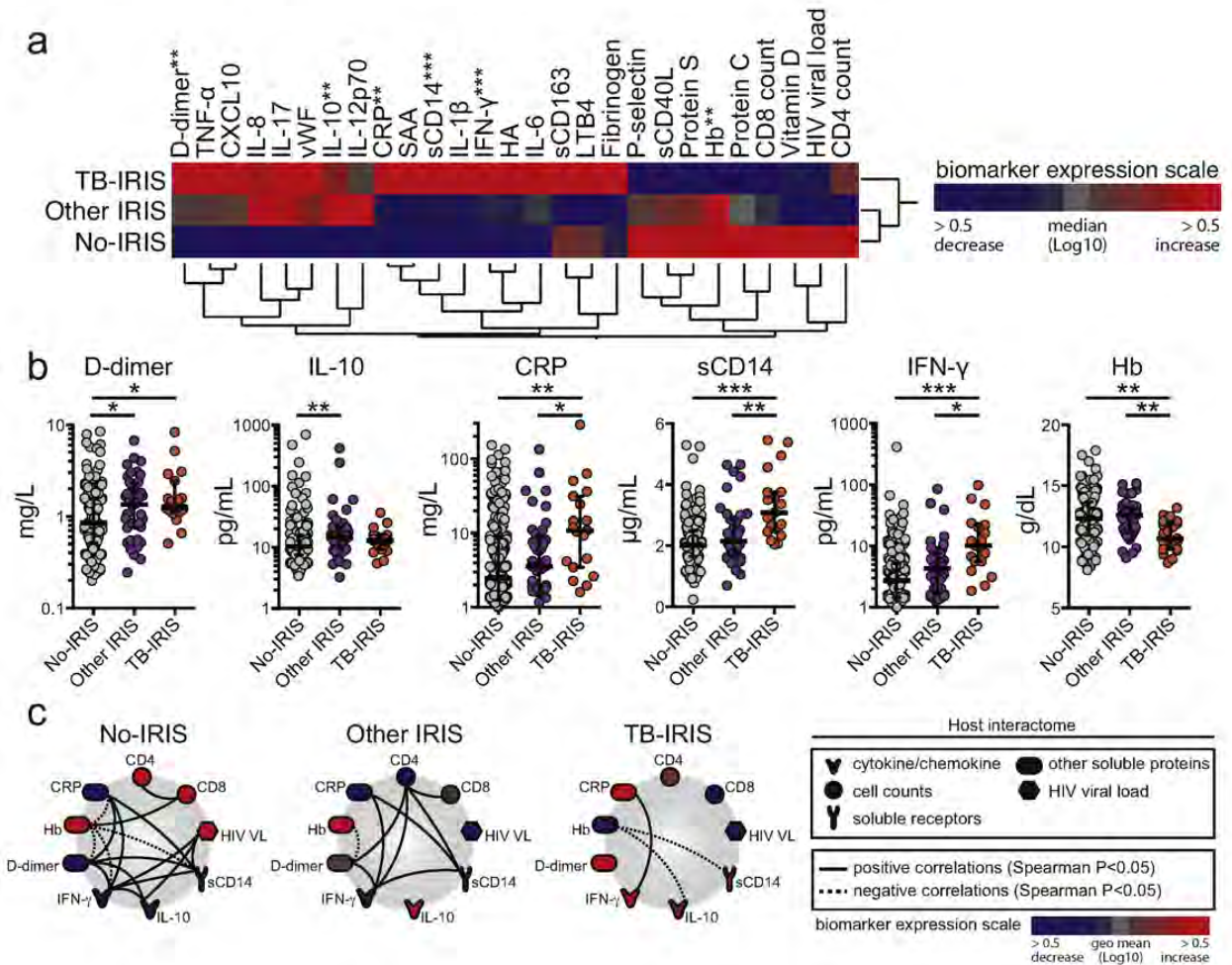
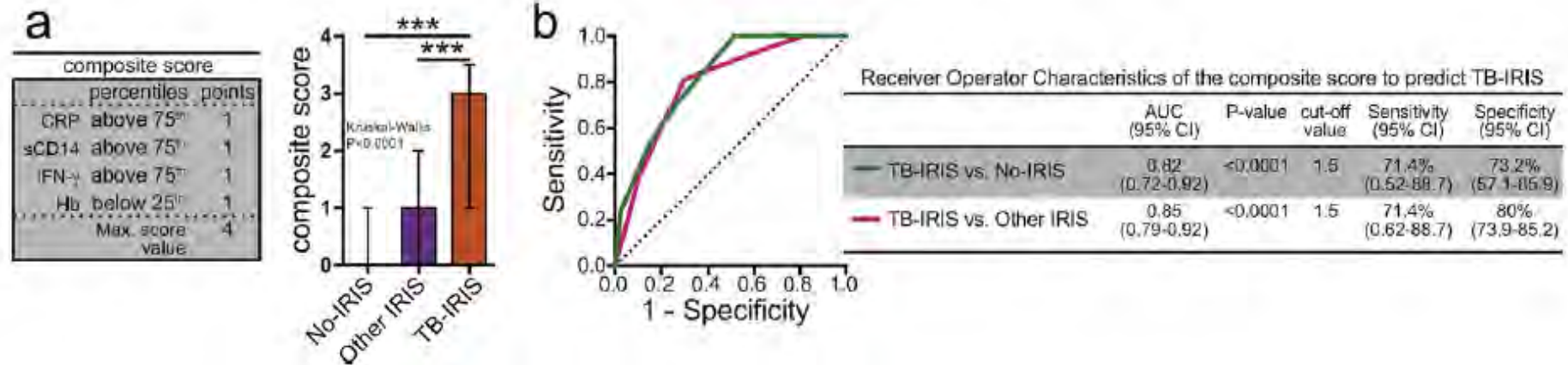


Table 5

Biomarker measurements at initiation of ART.

Biomarker	IRIS diagnosed Median (IQR)	IRIS not diagnosed Median (IQR)	p-Value	
			Unadjusted	Adjusted
IFN γ (pg/mL)	5.6 (2.2–10.6)	2.7 (1.4–5.2)	<.001	0.01 ^a
IL-6 (pg/mL)	2.5 (1.5–4.0)	1.7 (1.2–3.1)	0.048	0.48
IL-8 (pg/mL)	10.5 (6.6–15.4)	7.6 (4.8–13.8)	0.04	0.79
IL-10 (pg/mL)	14.0 (9.4–20.3)	10.4 (7.6–15.7)	0.04	0.19
IL-12p70 (pg/mL)	1.3 (0.9–4.8)	1.1 (0.7–3.2)	0.48	0.45
IL-17 (pg/mL)	0.4 (0.2–0.6)	0.3 (0.2–0.6)	0.74	0.79
TNF α (pg/mL)	19.9 (15.4–28.1)	15.5 (12.1–21.9)	0.04	0.23
CRP (mg/L)	4.5 (1.8–13.7)	2.5 (1.3–9.0)	0.03	0.28
SAA (mg/L)	6.3 (2.6–25.2)	5.3 (1.6–12.6)	0.15	0.54
P-selectin (ng/mL)	55.4 (39.9–69.9)	56.1 (41.7–76.5)	0.86	0.98
Log10IP-10 (pg/mL)	3.4 (3.2–3.6)	3.3 (3.1–3.5)	0.005	0.16
sCD14 (μ g/mL)	2.4 (2.0–3.2)	2.0 (1.6–2.5)	<.0001	0.01 ^a
sCD163 (ng/mL)	607.6 (391.6–893.5)	677.0 (442.9–979.9)	0.23	0.13
sCD40L (pg/mL)	912.7 (489.1–1318)	963.7 (449.0–1532)	0.35	0.49
Fibrinogen (mg/dL)	829.6 (562.9–1977)	990.1 (575.0–1596)	0.99	0.76
Protein C (%)	3660 (3108–4270)	3780 (3220–4388)	0.34	0.66
Protein S (%)	3711 (2912–4439)	3891 (3264–4764)	0.21	0.47
HA (pg/mL)	70.7 (43.7–102.4)	51.3 (26.1–93.0)	0.10	0.95
D-Dimer (mg/L)	1.3 (0.8–2.3)	0.8 (0.5–1.5)	0.0008	0.007 ^a
Vitamin D (ng/mL)	8.2 (5.0–13.8)	9.6 (5.8–17.9)	0.04	0.04 ^a

LW. Musselwhite et al. / EBioMedicine 4 (2016) 115–123



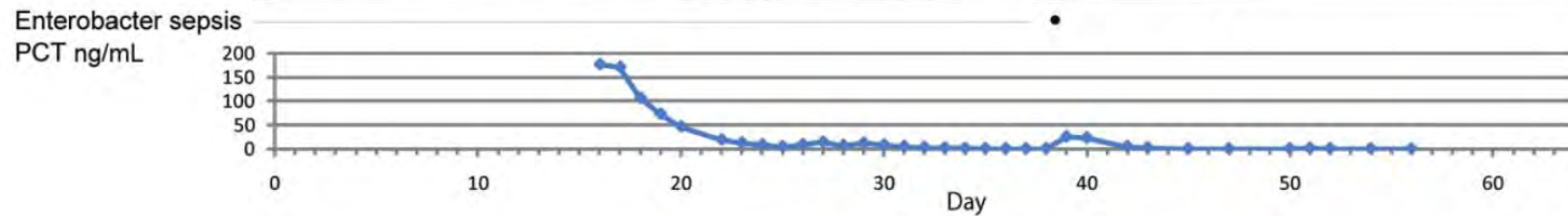
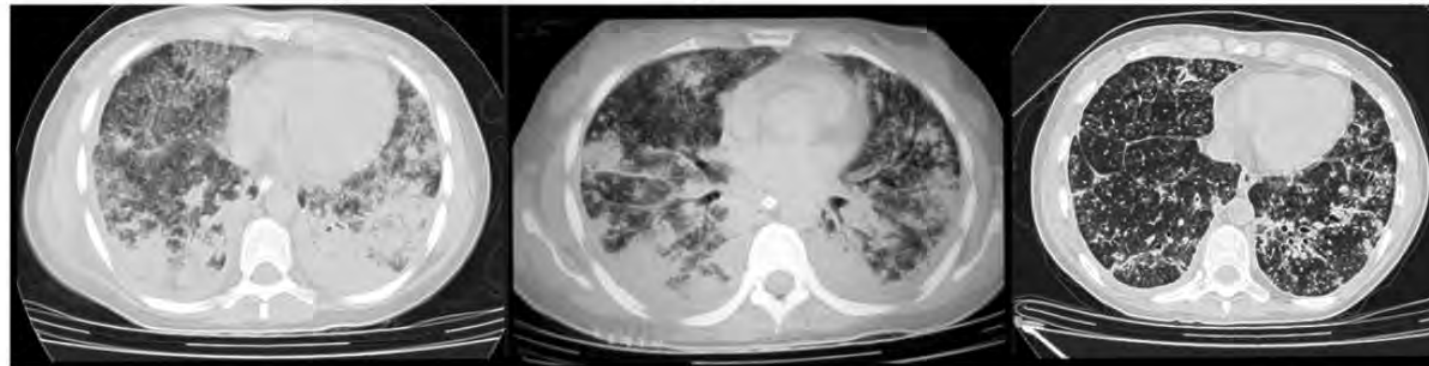
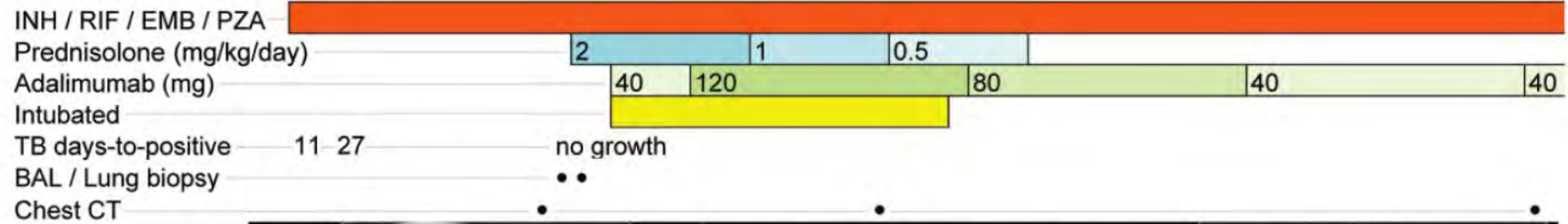
Applications thérapeutiques

Table 1 Drugs used to treat TB-IRIS

Drug/class of drugs	Mechanism of action	Potential side effects
Corticosteroids	At gene level, activate the transcription of anti-inflammatory mediators and inhibit transcription of pro-inflammatory genes (e.g., cyclooxygenase and cytokines). At cellular level, reduce the production of nitric oxide and inhibits TCR signaling, thereby reducing cell migration, proliferation and effector function	Increased risk of Kaposi's sarcoma, herpes simplex and zoster flare. General side effects include increased risk of infections, hypertension, diabetes, osteoporosis, ulcers and mental health problems
NSAIDs	Relieve pain and reduce inflammation by inhibiting cyclooxygenase-1 and -2, thereby reducing the synthesis of inflammation mediator prostaglandins	Increased risk of gastrointestinal problems such as ulcers; not recommended in patients with a history of renal or liver disease
Thalidomide	Modulates the production of cytokines and inflammatory mediators; also stimulates T cells and modulates NK cell cytotoxicity	Peripheral neuropathy, somnolence, hepatotoxicity, teratogenicity, skin reactions, constipation, tremor, mood changes and headache
Leukotriene receptor antagonists	Blocks pro-inflammatory leukotrienes by inhibiting the 5-lipoxygenase pathway or by antagonizing cysteinyl-leukotriene type 1 receptors; inhibit leukocytes trafficking to the sites of antigen stimulation	Skin reaction, sinus pain, tremors, mood changes, gastrointestinal problems; may also interact with rifampicin and antiretroviral drugs
Pentoxifylline	A non-selective adenosine receptor antagonist and also non-selectively inhibits phosphodiesterase, resulting in an increase in cAMP activity and reduced inflammation. In addition, it improves erythrocytes deformability, decreases blood viscosity and inhibits neutrophil adhesion and activation	Hemorrhage, gastrointestinal problems, nausea, dizziness, blurred vision, flushing and chest pain
Hydroxychloroquine	Blocks activation through TLR and interferes with MHC-II processing; reduce synthesis of pro-inflammatory cytokines	Blurred vision, somnolence, gastrointestinal problems, skin rash and lost of appetite

Drugs with reported use in treating TB-IRIS, their mechanism of actions and side effects are listed

Anti-TNF et traitement de la tuberculose



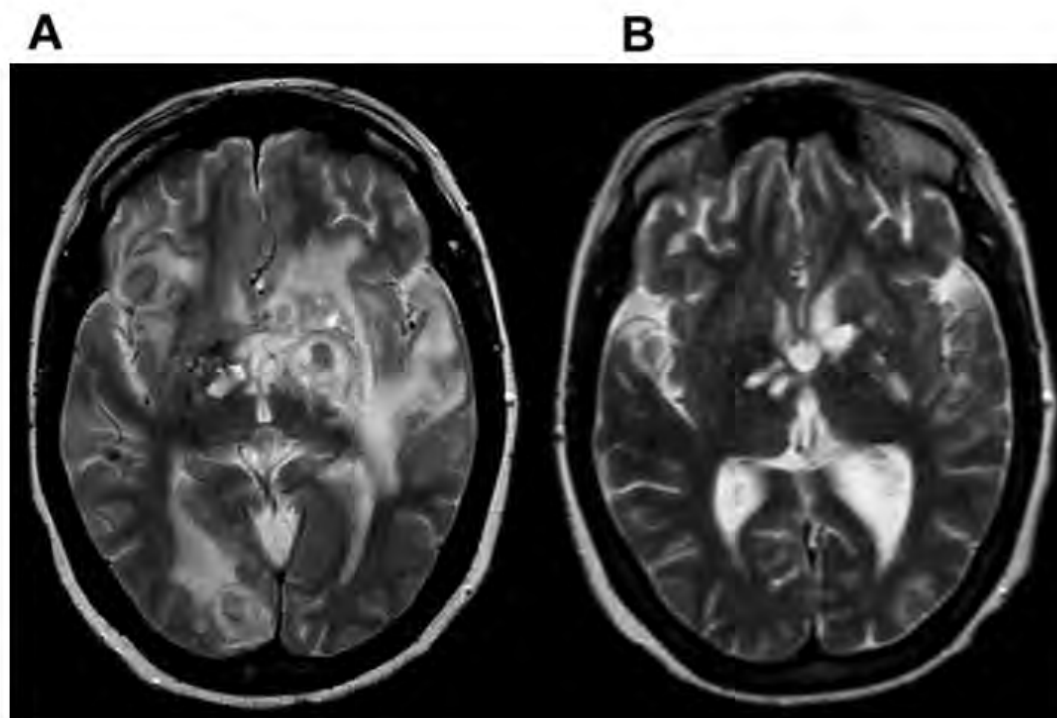
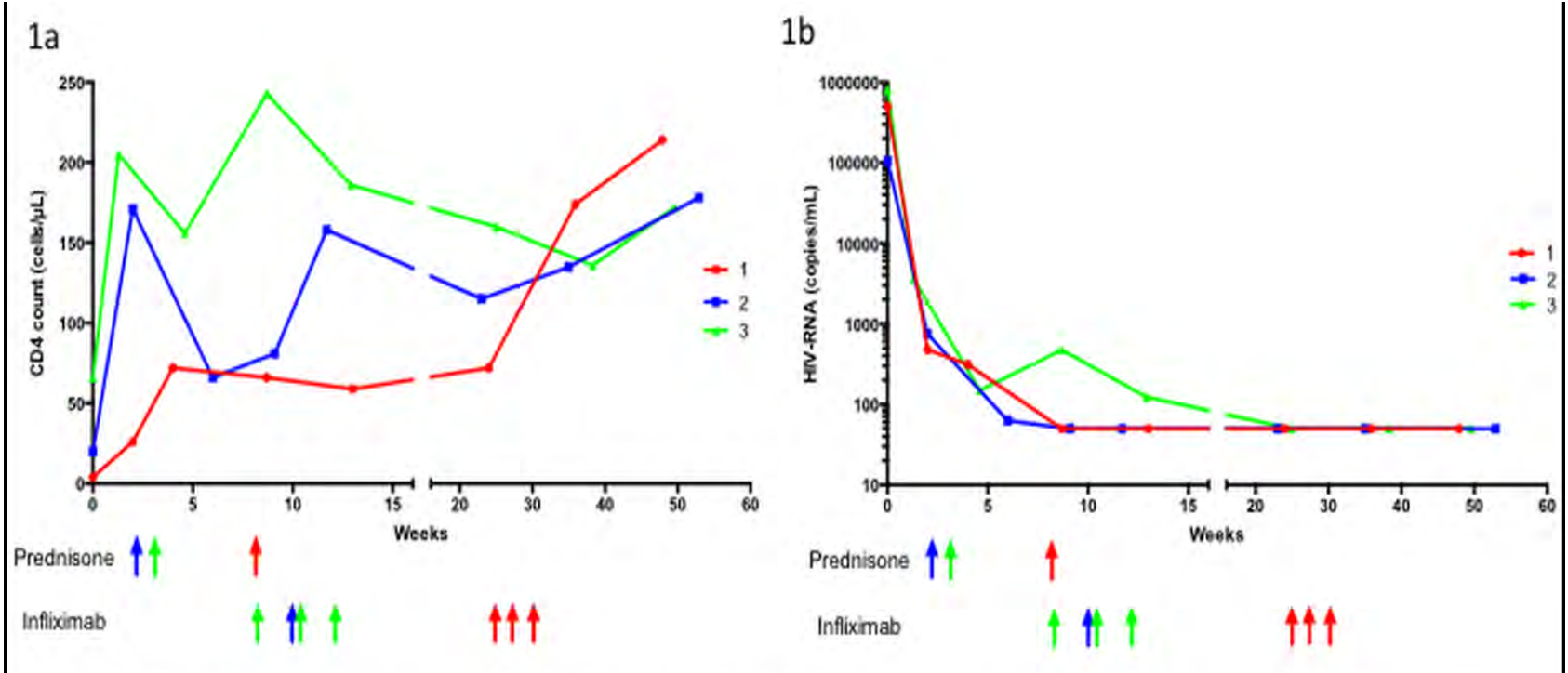


Figure 3. T2-weighted MRI of the head obtained shortly before (A) and 1 month after (B) administration of the first dose of infliximab. Multiple thick-walled cavities with extensive surrounding vasogenic edema and associated mass effect are seen on the initial MRI. The subsequent MRI shows these lesions to be smaller, with thinner walls, and with substantially reduced edema.

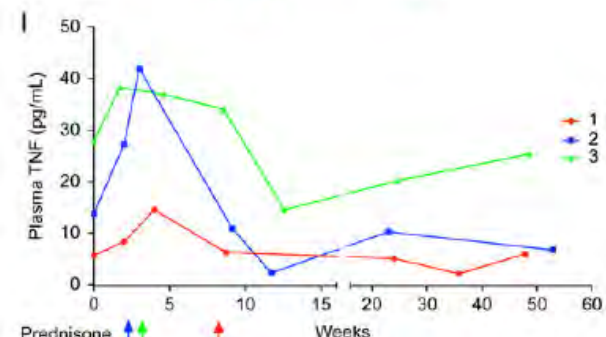
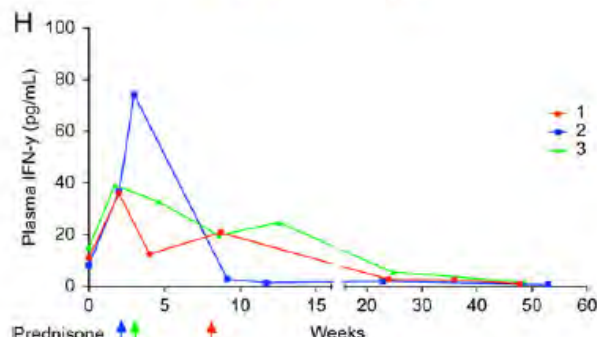
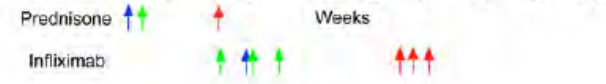
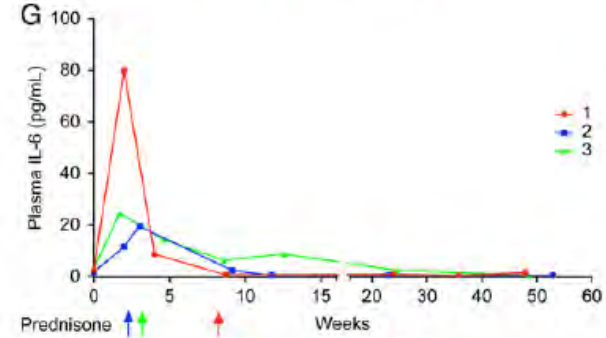
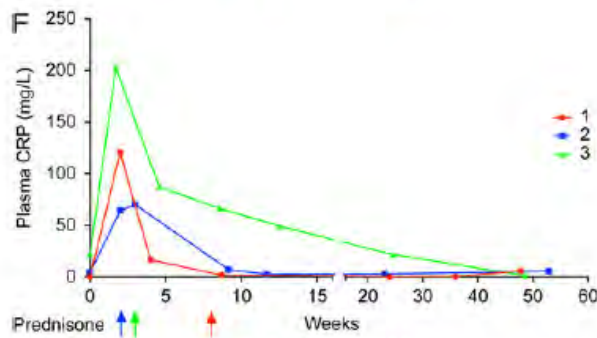
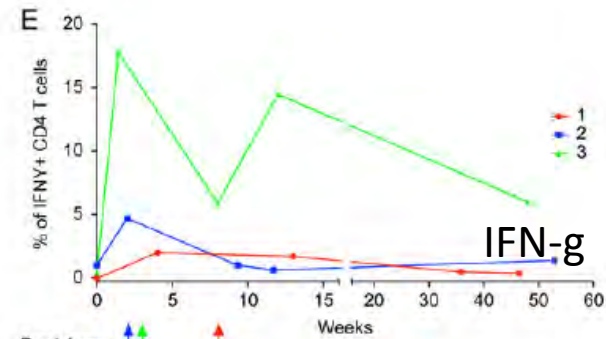
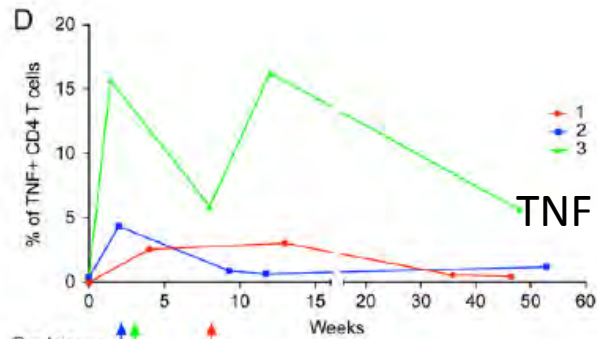
A Paradoxical Treatment for a Paradoxical Condition: Infliximab Use in Three Cases of Mycobacterial IRIS

Denise C. Hsu,¹ Kimberly F. Faldetta,¹ Luxin Pei,¹ Virginia Sheikh,¹ Netanya S. Utay,² Gregg Roby,¹ Adam Rupert,³ Anthony S. Fauci,¹ and Irini Sereti¹



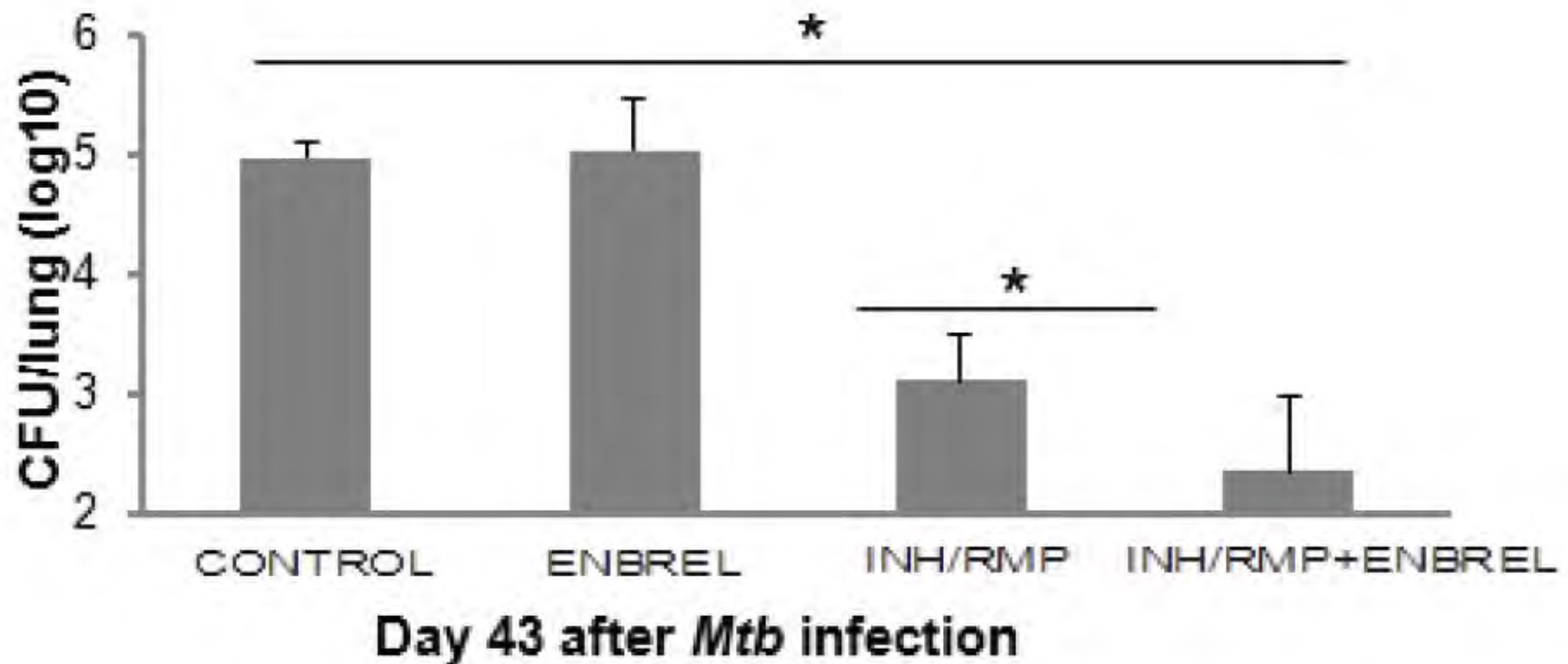
Supplementary Figure 1. Immunologic and virologic responses of the three patients during the first year on ART. At the time of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS), there were substantial increases in CD4+ T cell counts (a) and reduction in plasma HIV-RNA levels (b).





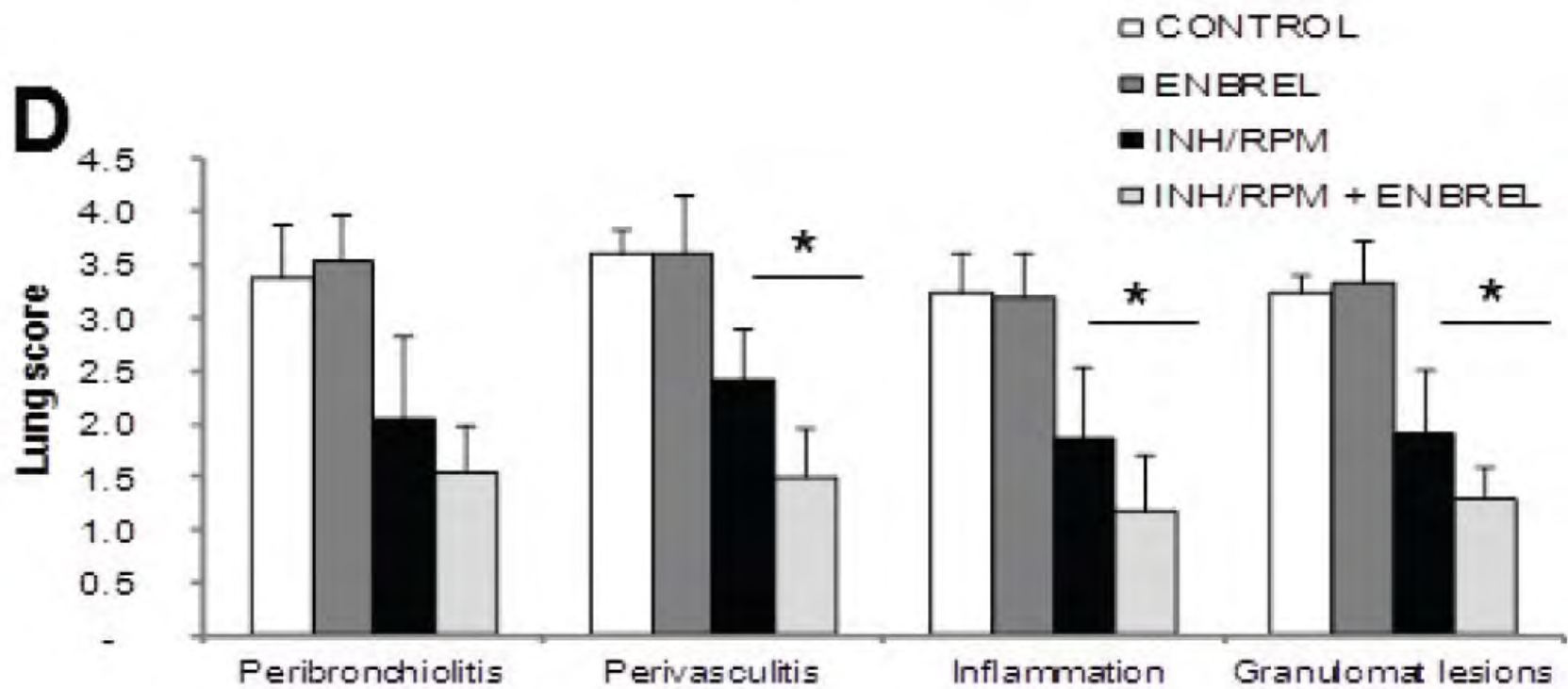
Tumor necrosis factor neutralization combined with chemotherapy enhances *Mycobacterium tuberculosis* clearance and reduces lung pathology

Marie-Laure Bourigault^{1,2}, Rachel Vacher^{1,2}, Stéphanie Rose^{1,2}, Maria L Olleros³, Jean-Paul Janssens⁴, Valerie FJ Quesniaux^{1,2}, Irene Garcia^{1,2,3}



Am J Clin Exp Immunol 2013;2(1):124-134

TB aigue



Age/ MF	Immuno suppres sion	TB locali- sation	PR-TB locali- sation	Corticoids response	Anti-TNF delay (d)	Anti-TNF (type, dose and duration)	ATT duration (m)	Anti-TNF response	Median Anti-TNF delay (d)	Median ATT duration (m)	Median CT duration (m)
32/F	None	PP	M, C	dependance	482	Infliximab 5mg/kg/m x 6	18	Improvement Corticoids decrease at M1 and cessation at M8	67	11,5	8,1
21/M	None	P, LN, M	M,C	unresponse	67	Infliximab 5mg/kg/m x 3	18	Improvement Corticoids decrease at M3 and cessation at M6			
49/M	CD Infliximab	Mi ,LN, S	Mi	unresponse	20	Infliximab 5mg/kg/6 w	9	Improvement Corticoids decrease at D7			
43/M	AS Infliximab	Mi, LN	LN, S, HLH	unresponse	98	Adalimumab 40mg/15d x 9 * #	9°	Improvement Corticoids decrease			
44/M	None	P	B	unresponse	301	Adalimumab 40mg/w x 16 then 40 mg/2w x 4	18	Improvement Corticoids decrease at M4			
64/M	None	P,H,C	C	dependance	5	Adalimumab 40mg/2w x 18 #	12	Improvement Corticoids decrease at D15 and cessation at M5			
28/M	None	U, M	M, C	unresponse	64	Infliximab 5mg/kg/15d x 2	13	Improvement Corticoids decrease at D15 and cessation at M12			
28/M	None	M	M, C	dependance	382	Adalimumab 40mg/2w x 30	31	Partial improvement with neurological sequelae Corticoids decrease at M3 and cessation at M6	192	14,7	9,4
32/F	None	PP, M	PP, M	unresponse	242	Infliximab 5mg/kg/15d x 3 then 5mg/kg/m x 6	18	Partial improvement with neurological sequelae Corticoids decrease at M1 and cessation at M3			
31/M	None	PP, M	M, C	unresponse	44	Infliximab 5mg/kg/15d x 2	12	Partial improvement with neurological sequelae Corticoids decrease at D45 and cessation at M3			
40/M	HIV No HAART	LN	LN	unresponse	142	Infliximab 5mg/kg/15d x 2	11	Partial improvement with dissociated response Corticoids cessation before anti-TNF Anti-TNF cessation			
45/F	UC Infliximab	P, LN	Mi, HLH	dependance	390	Infliximab 5mg/kg/15d x 3	24°	Initial improvement. Corticoids cessation at M1. Deterioration with positive culture of <i>sensitive M tuberculosis</i> at M3 Anti-TNF cessation and ATT maintained			

Formes neurologiques (7/12), utilisation précoce

Gerin et al, ECIM, Milan 2017



IRIS en dehors du VIH

Table 2 Reported treatment modalities for immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised hosts

References	Host population	Infectious or autoimmune disease	IRIS associated lesion (number of cases)	Treatment modality (number of cases)	Outcome
[13,17]	SOT recipients	Cryptococcosis	Cellulitis (1), meningitis (1)	Corticosteroids	Improved
[11]	SOT recipient	Tuberculosis	Pulmonary lesions (1)	Corticosteroids	Improved
[19]	Neutropenic patients	Aspergillosis	Pulmonary lesions (2)	Corticosteroids	Improved
[20*]	Neutropenic patients	Chronic disseminated candidiasis	Hepatic lesions (10)	Corticosteroids	Improved
[21]	TNF- α antagonist recipient	Tuberculosis	Pulmonary and pleural (1)	Corticosteroids	Improved
[106]	Pregnant women	Guillain-Barre syndrome	NA (2)	Intravenous immunoglobulin (2) + corticosteroids (1)	Ineffective*
[21]	TNF- α antagonist recipient	Tuberculosis	Lymphadenitis (1)	Nonsteroidal anti-inflammatory drug	Improved
[14*]	SOT recipient	Cytomegalovirus disease	Chorioretinitis-vitritis (1)	Vitrectomy	Improved
[21]	TNF- α antagonist recipient	Tuberculosis	Lymphadenitis (2)	Surgical excision	Improved

IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome; NA, not available; SOT, solid organ transplant; TNF, tumor necrosis factor.

*Both women recovered rapidly after delivery.

En conclusion

- TB pathologie inflammatoire
 - Permet le controle mais est responsable de la pathogénie
 - Equilibre entre trop et pas assez
- Traitements:
 - Contrôler l'infection
 - Augmenter les capacités d'éradication de l'hôte
 - Diminuer les effets délétères de la réponse immune
- IRIS:
 - Attention à restauration trop rapide d'une immunité fonctionnelle
 - Traitements: Antiinflammatoires, autres traitements immunomodulateurs, traitements ciblés pour qui?
 - Prévention? Pour qui?
 - Problèmes de régulation? Et ne pas sur immunodeprimer

Conclusion 2

- Aggravation de symptômes après arrêt d'une immunosuppression iatrogène ou infectieuse:
 - Penser à IRIS après avoir éliminé résistance, rechute, mauvaise observance, autre infection si immunodépression sévère
 - Critères:
 - Chronologie:
 - Manifestations typiques mais très exacerbées et inflammatoires
 - Arguments directs ou indirects pour reconstitution immunitaire
- Traitement:
 - Surveillance +++
 - Anti-inflammatoires, anti-TNF
 - Si pronostic vital en jeu: arrêter la restauration immunitaire: arrêt des ARV, reprise d'immunosuppression
- Mais IRIS est la conséquence d'un mécanisme physiologique: la restauration d'une immunité cellulaire spécifique, « protectrice » contre l'agent infectieux présent, devenant immunopathogène car quantitativement inadéquate due à dysrégulation de l'équilibre des réponses effectrices/régulatrices.
 - Pourquoi tout le monde ne fait pas un IRIS?
 - L'IRIS est révélateur de l'efficacité de la restauration immunitaire, donc à respecter, contrôler, monitorer

Conclusion 3

- En pratique:
 - Attention avant d'arreter une immunodépression ou de débiter ARV:
 - Vérifier l'absence d'infection active sous-jacente
 - Eventuellement corticoïdes péventifs?
 - Formes disséminées, localisations à risque (péricardite, SNC)
 - Surveiller les patients dans premières semaines
 - Si signes inflammatoires atypiques
 - Eliminer résistance rechute autre infection opportuniste
 - Penser à l'IRIS si delai compatible
 - Rassurer et attendre
 - Si signes de gravité: anti-inflammatoires, monitorer la reconstitution immune: reprise des immunosuppresseurs...
- Sur le plan physiopathologique, encore beaucoup de choses à explorer :
 - modele tres interessant d'immunopathogenie: hote/pathogene, predispositions/interactions/cinetiques...
 - Limites entre pathogenie et protection

VIH

INSERM UMR-S 945

Guislain Carcelain

Assia Samri

Valérie Martinez

Brigitte Autran

CHU Saint-Louis-Lariboisière

Daniel Séréni

Caroline Lascoux

PH Lagrange

E Vicaut (URC Lariboisière)

Institut Pasteur

Brigitte Gicquel

Claude Leclerc

Olivier Lortholary

Anti-TNF

RATIO

C Rivoisy

F Tubach

N Nicolas

O Lortholary

D Salmon

Paradox Study group: Abgrall S, Adoh-bartélemy A, Baakili A, Béglé A-M, Bendenoun M, Besse F, Bollens D, Bouchaud O, Bricaire F, Bursachi P, Cadranet J, Camuset J, Canestri A, Chakvetadze E, Delcey V, Delgado J, Diemer M, Dupont B, Elmarsafy S, Jarrousse B, Fain O, Fonquernie L, Furco A, Gerbe J, Girard P-M, Grillot-Courvalin C, Grivois JF, Guignet A, Guilleminot MC, Herrmann J-L, Jeantils V, Joly V, Jouan M, Jouis V, Katlama C, Klutse P, Lacombe K, Lafaurie M, Lahoulou R, Lavalé A, Lefebvre B, Lefort A, Letellier E, Lortholary O, Metro A, Trumeau M, Meynard J-L, Meyohas M-C, Molina J-M, Obenga G, Parrinello M, Pelet O, Pintado C, Ponscarne D, Rami A, Rozenbaum W, Sahli H, Sellier P, Slama L, Courtial S, Tubiana R, Stirmemann J, Tassi S, Taulera O, Touitou H, Vacher J, Vincent F, Yeni P, Zineb O.

