



## Dossier de Presse

**Journée mondiale de la Tuberculose - 24 mars 2012**

En France et dans le monde : Même impasse



CONTACT PRESSE :

Samuel Hanryon  
samuel.hanryon@paris.msf.org  
+33 (1) 40 21 28 23 / +33 (6) 83 31 55 39

Julie Damond  
julie.damond@paris.msf.org  
+33 (1) 40 21 27 94

## SOMMAIRE

<b>1/ LA TUBERCULOSE : UNE URGENCE SANITAIRE MONDIALE .....</b>	<b>5</b>
<b>2/ LE DIAGNOSTIC : UN VERITABLE PARCOURS DU COMBATTANT .....</b>	<b>7</b>
<b>3/ LE TRAITEMENT DES FORMES RESISTANTES DANS UNE IMPASSE THERAPEUTIQUE .....</b>	<b>8</b>
<b>4/ VACCINS, DIAGNOSTICS, MEDICAMENTS : DE TROP MAIGRES PERSPECTIVES DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT .....</b>	<b>10</b>

## **INTRODUCTION :**

La Journée mondiale de lutte contre la tuberculose a lieu tous les 24 mars de chaque année. C'est l'occasion pour les équipes médicales spécialisées dans la lutte contre cette maladie de revenir sur les grands enjeux et les difficultés liés à la prise en charge de ces malades.

Cette année, le sanatorium de Bligny et Médecins Sans Frontières (MSF) s'associent pour tenter encore une fois d'attirer l'attention sur la gravité et la complexité du traitement de la tuberculose. Cette maladie « du passé », que les experts des années 1980 prévoyaient d'éradiquer en quelques années, a retrouvé une vigueur particulière, notamment avec la pandémie de VIH/sida et l'émergence de souches résistantes aux médicaments.

Les soignants, qu'ils travaillent en France ou dans les pays en développement, sont confrontés aux mêmes obstacles et peuvent dresser le même constat : obsolescence des outils de diagnostic et des médicaments, pénurie de moyens, difficultés d'observance des patients au traitement, trop faibles perspectives de recherche et de développement, désintérêt du secteur pharmaceutique.

Contrairement au VIH/sida, la tuberculose n'a ni porte-parole, ni activiste de sa cause, parce qu'elle touche majoritairement des populations pauvres et non solvables : populations précarisées des pays développés et habitants de pays en développement. En France et dans le reste du monde, les outils, les moyens et les obstacles de prise en charge des malades restent désespérément les mêmes.

Les ambitions affichées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de réduire de moitié la prévalence tuberculeuse d'ici 2015 ne pourront pas se réaliser sans une augmentation substantielle des moyens de lutte contre cette maladie, une accélération de l'accès aux nouvelles molécules et des programmes incitatifs de recherche et développement.

### **LE SANATORIUM DE BLIGNY**

Fondé en 1903, le sanatorium de Bligny a connu de nombreuses reconversions au cours du 20<sup>ème</sup> siècle, mais n'a jamais cessé de prendre en charge des malades atteints de tuberculose. Il s'agit aujourd'hui d'un service dit de « soins de suite », vers lequel le patient est dirigé lorsque le retour à domicile est impossible à l'issue d'une hospitalisation conventionnelle.

Le sanatorium assure la prise en charge des tuberculoses difficiles à soigner : tuberculoses disséminées avec des polyopathologies nécessitant une renutrition et/ou une rééducation longue (tuberculose osseuse), des cas de tuberculoses coinfectées, notamment par le VIH/sida, et des tuberculoses multirésistantes.

Le sanatorium de Bligny accueille environ 25 patients multirésistants par an, qui pour les deux-tiers viennent d'Ile de France, et travaille en collaboration avec le laboratoire national de référence des mycobactéries de la Pitié-Salpêtrière. La durée moyenne de séjour au sanatorium pour les patients multirésistants est de plus de 5 mois.

Une des préoccupations majeure des équipes médicales du sanatorium est l'observance du traitement. Pour l'améliorer, des mesures d'éducation thérapeutique sont mises en œuvre, mais l'absence d'information et les effets secondaires du traitement rendent son suivi difficile. La

précarité, les difficultés d'accès aux soins et les addictions sont d'autres éléments influant sur la bonne observance des patients au traitement.

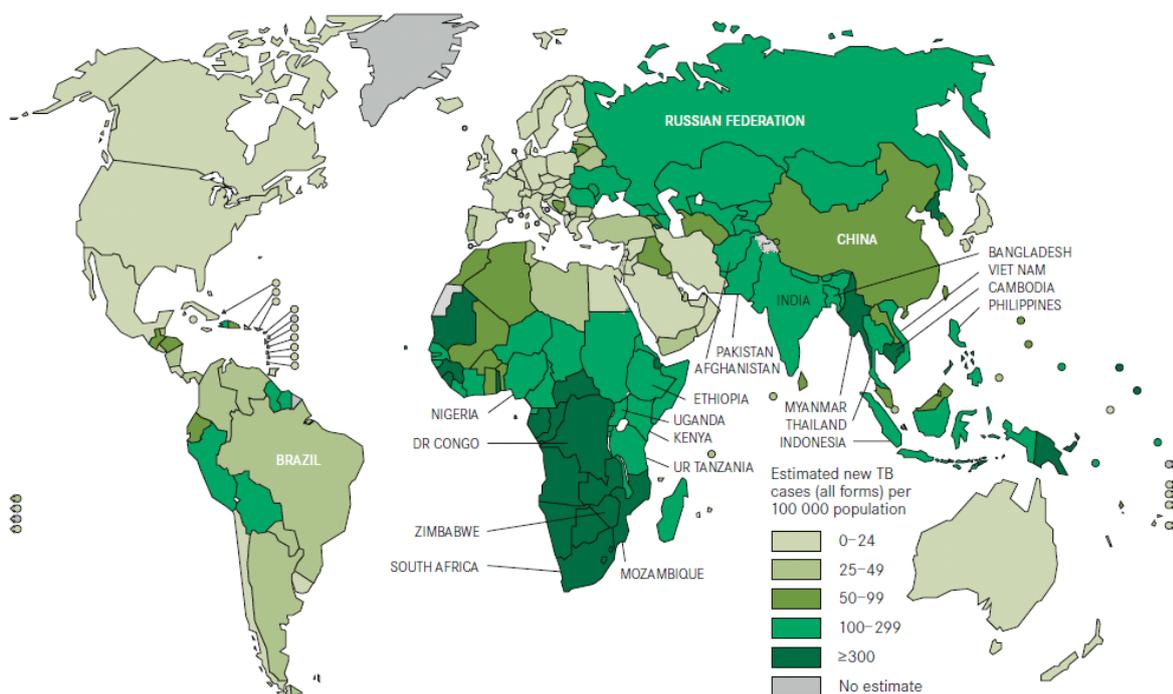
## **MSF ET LA TUBERCULOSE**

La recrudescence de la tuberculose dans les pays en développement, alimentée notamment par l'épidémie de VIH/sida, a conduit MSF à augmenter et diversifier ses programmes de prise en charge de la maladie. En 2011, MSF a traité environ 25 000 personnes atteintes de tuberculose, parmi lesquels plus de 3000 enfants de moins de 15 ans. Depuis plus de dix ans, MSF prend également en charge des patients atteints de formes résistantes de tuberculose, passant de 11 patients en 2001 à environ 2000 dans une vingtaine de pays en 2011, et ce dans une large variété de contextes : bidonvilles, zones rurales, prisons, camps de réfugiés...

# 1/ LA TUBERCULOSE : UNE URGENCE SANITAIRE MONDIALE

Avec près de 9 millions de nouveaux malades chaque année et environ 1,5 million de morts<sup>1</sup>, la tuberculose est l'une des premières causes de mortalité au niveau mondial. La majorité des décès et des nouvelles infections se concentrent dans les pays en développement, mais la lutte contre cette maladie, sachant que toute personne atteinte peut en infecter 10 à 15 autres par an, nécessite d'être pensée au niveau mondial.

Estimated TB incidence rates, 2010



WHO, Global tuberculosis report, 2011

L'apparition du sida, au début des années 1980, a favorisé la croissance exponentielle des cas de tuberculose, en particulier en Afrique sub-saharienne et en Asie. VIH/sida et tuberculose se conjuguent ainsi en un duo mortel, chacun augmentant la gravité et la vitesse d'évolution de l'autre. La tuberculose est la première cause de mortalité chez les patients séropositifs.

Depuis plusieurs années, on assiste également à l'émergence de tuberculoses résistantes aux médicaments. Les bacilles peuvent en effet devenir résistants et la tuberculose incurable, car les antibiotiques n'ont plus d'efficacité. L'apparition de résistances s'explique par une mauvaise gestion des programmes de lutte antituberculeuse, mais dans certaines régions du monde, plus de la moitié des cas n'ont jamais reçu de traitement antérieur, et ont été directement contaminés par des souches résistantes.

<sup>1</sup> WHO, Global Tuberculosis Report, 2011

Dans les pays où les systèmes de santé sont défaillants, les programmes de lutte antituberculeuse mal gérés entraînent la persistance au sein de la population de personnes contagieuses et contribuent à l'émergence de souches résistantes aux médicaments.

On appelle multirésistant un bacille qui échappe à l'action des deux antibiotiques majeurs que sont la rifampicine et l'Isoniazide. On est alors obligé de recourir à des médicaments anciens de deuxième ligne, moins bien tolérés, entraînant des effets secondaires graves, beaucoup plus chers, et ce pendant une durée de deux ans. Les chiffres de la tuberculose résistante aux médicaments sont alarmants. L'OMS estime à environ 450 000 le nombre de nouveaux cas annuels dans le monde. Au cours des dix dernières années, la tuberculose multi-résistante aurait entraîné le décès de 1,5 millions de personnes.

#### **FOCUS : LA TUBERCULOSE EN FRANCE**

Avec environ 5000 cas<sup>2</sup> déclarés chaque année en France, la tuberculose reste une infection fréquente. Si l'incidence moyenne a tendance à diminuer depuis plusieurs décennies, de fortes disparités subsistent. Les populations les plus touchées sont celles qui vivent dans la précarité, et l'Île de France et la Guyane sont les deux régions où l'incidence est la plus forte. L'émergence de souches résistantes aux médicaments reste une préoccupation sanitaire de premier plan. Le Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA) de la Pitié-Salpêtrière tient un registre national des tuberculoses à bacille multirésistant. En 2011, il a reçu 70 souches contre une moyenne de 40 à 50 pour les années antérieures.

---

<sup>2</sup> L'institut de veille sanitaire (INVS) reportait 5276 cas en 2009, soit une incidence de 8 cas pour 100 000 habitants.

## 2/ LE DIAGNOSTIC : UN VERITABLE PARCOURS DU COMBATTANT

Dans le monde, le diagnostic de la tuberculose repose encore essentiellement sur l'**examen direct au microscope des crachats** (ou expectorations) pour déterminer s'il contient la mycobactérie tuberculeuse. Cette méthode, vieille de plus d'un siècle, est toujours très utilisée dans les pays à ressources limitées, notamment parce qu'elle est rapide et facile à mettre en œuvre.

Mais ses limites sont nombreuses. Elle est totalement inadaptée pour les personnes qui n'arrivent pas à expectorer ou qui n'ont pas assez (ou pas du tout) de mycobactéries dans leurs crachats. C'est notamment le cas des enfants et de nombreuses personnes vivant avec le VIH/sida. Elle ne fonctionne pas non plus pour toutes les formes extra-pulmonaires de la maladie. Au final, elle ne permet de diagnostiquer que la moitié des cas. Pour tous les autres patients, le diagnostic s'avère être un véritable parcours du combattant.

*« A part la microscopie qui est le test le plus largement utilisé, on passe tout de suite à des tests beaucoup plus sophistiqués qui – dans la plupart des pays – ne peuvent être réalisés qu'au niveau de laboratoires de référence, loin de la vaste majorité des patients. »*

Dr Francis Varaine, spécialiste de la tuberculose à MSF

**La mise en culture, technique de référence.** La technique qui consiste à mettre en culture un échantillon de crachat pour déterminer s'il contient la mycobactérie est actuellement considérée comme le meilleur moyen diagnostique (technique de référence ou « gold standard »). Mais cette technique peut prendre jusqu'à 6 semaines pour obtenir un résultat, réduit à 2 ou 3 semaines avec des techniques plus rapides. Les cultures nécessitent un personnel hautement qualifié, une alimentation en électricité constante, une chaîne d'approvisionnement efficace et des niveaux de sécurité très élevés afin d'éviter la contamination du personnel de laboratoire qui manipule les échantillons.

**Les tests de réaction de polymérisation en chaîne (PCR).** Cette technique de biologie moléculaire mise au point en 1985 consiste à amplifier l'ADN de la mycobactérie. Pour ce test, une mise en culture préalable de l'échantillon de crachat est souvent nécessaire. Ils ne peuvent être réalisés que dans des laboratoires sophistiqués de référence.

**Diagnostic de la pharmaco-résistance.** Les méthodes qui permettent de déterminer si les médicaments seront efficaces ou non chez un patient tuberculeux, sont connues sous le nom d'antibiogramme. A partir de l'échantillon de crachat mis en culture, les bactéries sont exposées aux divers antituberculeux. On peut alors déterminer si les bactéries sont résistantes ou non aux effets du médicament. Il s'agit d'une méthode complexe, qui nécessite un laboratoire hautement équipé et du personnel qualifié, ce qui est rarement disponible dans les pays en développement. C'est une méthode qui demande également beaucoup de temps (8 à 12 semaines) et les patients qui doivent commencer un traitement ne peuvent pas toujours attendre aussi longtemps.

### **3/ LE TRAITEMENT DES FORMES RESISTANTES DANS UNE IMPASSE THERAPEUTIQUE**

Dans sa forme sensible, la tuberculose est traitée pendant 6 mois, en associant quatre antibiotiques, dont deux principaux : la Rifampicine et l'isoniazide. Le patient est dit « multirésistant » aux médicaments lorsque ces deux médicaments de première ligne n'ont plus d'efficacité. Le périmètre des molécules efficaces se restreint alors. Il faut traiter les patients avec des médicaments très anciens, qui avaient été abandonnés pour leur toxicité, combinés à des antibiotiques utilisés pour d'autres infections (les quinolones).

**1% des patients traités avec des médicaments à la qualité reconnue.** Compte tenu du nombre de nouveaux cas de tuberculose résistante, estimés par l'OMS à environ 450 000 chaque année, l'impasse thérapeutique face à laquelle se trouvent les médecins pour traiter les patients, est de plus en plus préoccupante. Sur les 5 millions de cas apparus au cours de ces dix années, l'immense majorité des patients n'a ni été diagnostiquée ni traitée. Seulement 60 000 traitements<sup>3</sup> pour la tuberculose résistante dont la qualité est reconnue au niveau international ont été distribués dans le monde depuis 2000. Rapporté au nombre de patients estimés, seulement 1% des patients sont traités correctement selon les recommandations internationales.

**Même avec des médicaments de qualité, un traitement long et toxique.** Du fait de l'inefficacité des médicaments contre le bacille tuberculeux, la durée du traitement peut aller jusqu'à deux ans. Il se compose d'injections quotidiennes pendant les 8 premiers mois, et d'une pleine poignée de médicaments administrée une à deux fois par jour pendant les 16 mois supplémentaires. Il provoque de graves effets secondaires (intolérance digestive, hépatite médicamenteuse, délire aigu...). Leur sévérité a été comparée à celle de la chimiothérapie, à une différence près : la thérapie contre la tuberculose résistante n'est pas administrée en cycles mais en continu pendant deux ans.

**Un challenge : garder les patients sous traitement ou les difficultés de l'observance.** Au vue de la longue liste d'effets secondaires couramment observés et de la durée du traitement, environ 25% des patients abandonnent à mi-parcours, le traitement s'avérant parfois pire que la maladie. L'adhérence des patients au traitement est donc extrêmement difficile. Dans ses pays d'intervention, MSF met en place des programmes de support psychologique et social pour garder le plus longtemps possible les patients sous traitement, particulièrement si la personne malade est soutenue par sa famille. Cette aide destinée au malade et sa famille peut prendre différentes formes : nourriture, habits, logement... Les effets secondaires du traitement peuvent également provoquer de graves troubles psychiatriques qu'il faut prendre en charge avec des spécialistes.

---

<sup>3</sup> L'OMS et ses différents partenaires ont créé en 2000 le Green Light Committee (GLC) pour répondre à une demande croissante de traitements de deuxième ligne et assurer la qualité et l'utilisation des médicaments distribués, de façon à prévenir l'apparition de nouvelles résistances. Le GLC est chargé d'examiner les demandes des pays pour leurs programmes nationaux respectifs, il donne son « feu-vert » ('Green light') lorsque les demandes sont approuvées. Il permet ainsi un accès à des médicaments de qualité, négociés à des prix préférentiels, à travers le Global Drug Facility (GDF). Depuis sa création en 2000, ce comité a donné accès à environ 60 000 traitements pour la tuberculose multi-résistante. Des pays comme la Chine, la Russie et l'Inde, qui connaissent une forte prévalence de tuberculose résistante, achètent leurs médicaments ailleurs, chez des fabricants dont la qualité n'est pas reconnue au niveau international.

**Disponibilité et coût du traitement.** Certains médicaments intervenant dans le traitement des résistances coûtent extrêmement cher. Dans les pays en développement, le traitement complet (seulement les médicaments) d'un patient varie en moyenne entre 3000 et 4000 US dollars, mais peut atteindre 11 000 US dollars dans certains cas. En France, il coûte entre 20 000 et 65 000 euros en fonction du profil de résistance. D'autres contraintes concernent la disponibilité du traitement, qui n'est pas toujours assurée, puisqu'un seul fabricant est validé au niveau international, et que la production de certaines molécules repose sur une source unique d'approvisionnement en principes actifs, un des composants nécessaires à leur fabrication.

**Un « marché » peu attractif.** En dépit d'une forte prévalence de cette maladie dans certaines zones, la demande de traitement reste relativement basse. Le marché pour la production et le développement de nouveaux médicaments est donc peu attractif. Les pays augmentent lentement le nombre de patients initiant nouvellement un traitement, celui-ci étant perçu comme coûteux et complexe à mettre en œuvre. Comme la demande reste basse, les fabricants sont peu incités à investir ce marché, donc les prix demeurent élevés.

## **4/ VACCINS, DIAGNOSTICS, MEDICAMENTS : DE TROP MAIGRES PERSPECTIVES DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT**

### **Xpert MTB/RIF : un nouveau diagnostic en cours d'évaluation**

Un nouveau test diagnostique baptisé Xpert MTB/RIF, qui détecte l'ADN du bacille tuberculeux dans les crachats, a été approuvé par l'OMS fin 2010. Six mois plus tard, 26 pays<sup>4</sup> s'étaient dotés de ce nouvel outil développé par la société californienne Cepheid et rendu accessible aux pays en développement par le partenariat public-privé FIND (Fondation pour des outils diagnostiques nouveaux et novateurs). Parmi ses avantages, il permet la lecture de deux résultats : présence ou non du bacille tuberculeux, et résistance ou non à la Rifampicine, le principal traitement antituberculeux de première ligne.

Les perspectives sont encourageantes, notamment sur l'augmentation du diagnostic des patients résistants aux médicaments. Mais la réalité de son fonctionnement en condition de terrain (poussière, chaleur, électricité...) doit être évaluée.

*« L'idéal serait d'avoir un test pouvant être utilisé partout, au plus près des patients, directement dans les petits dispensaires de brousse. Ce n'est pas le cas ici. Ce test fonctionne à l'électricité et ne pourra pas être utilisé en dehors des laboratoires de référence. Il faudrait avoir un test qui marche dans le sang ou les urines, aussi facile d'utilisation qu'un test de séropositivité. »*

Dr Francis Varaine, spécialiste de la tuberculose à MSF

### **Seulement deux nouveaux médicaments en phase finale de développement**

Quatre nouveaux médicaments au stade initial de développement et deux en phase finale (TMC 207/Tibotec, OPC67683/by Otsuka) concentrent tous les espoirs de renouveau thérapeutique. Ces deux derniers médicaments devraient être mis sur le marché d'ici 2 à 3 ans. En attendant, il faut permettre aux patients pour qui les traitements existants sont inefficaces de pouvoir en bénéficier le plus rapidement possible. Dans certains pays, MSF se bat pour favoriser l'« usage compassionnel » de ces médicaments avant leur mise sur le marché officielle, en accélérant la mise en place d'un cadre législatif pour autoriser l'administration précoce de ces médicaments.

### **Pas de nouveau vaccin avant 2020**

L'efficacité de la vaccination par le BCG est aujourd'hui devenue limitée. Le vaccin protège les enfants des formes graves de la maladie mais d'authentiques tuberculoses peuvent survenir chez des sujets dûment vaccinés. Il n'est donc plus obligatoire en France depuis l'été 2007. Plusieurs vaccins sont en cours de développement, mais aucun n'est en phase finale, ce qui signifie – compte tenu des agendas de recherche et développement – qu'aucun nouveau vaccin ne pourra voir le jour au plus tôt avant 2020<sup>5</sup>.

---

<sup>4</sup> WHO, Global tuberculosis report, 2011

<sup>5</sup> WHO, Global tuberculosis report, 2011