

LA TUBERCULOSE N'EST PLUS SOUS CONTROLE

Les nouvelles facettes de l'une des plus anciennes maladies



Dans les pays riches, la tuberculose est souvent perçue comme une maladie du passé. En effet, jusque dans les années 80 les experts prévoyaient que la tuberculose serait éradiquée en l'espace de quelques dizaines d'années.

Les antibiotiques mis au point dès les années 40 semblaient, en effet, être efficaces contre la maladie. Les décideurs demeuraient convaincus que, du moment que la stratégie introduite par l'Organisation Mondiale de la Santé (stratégie connue sous le nom de DOTS (Directly Observed Treatment, Short-Course) ou traitement de brève durée sous surveillance directe), était mise en place de manière correcte et efficace, la tuberculose ne serait un jour plus qu'un fléau du passé.

Aujourd'hui, avec neuf millions de nouveaux cas de tuberculose chaque année, la communauté internationale reconnait que le fléau est loin d'être éradiqué. La tuberculose prend une vie toutes les 15 secondes. 1,7 millions de personnes sont mortes de cette maladie en 2006. La majorité des cas de tuberculose survient dans les pays en développement, 22 pays comptent 80% des cas de tuberculose recensés. Parmi les deux milliards de personnes, à savoir un tiers de la population mondiale, porteuses du bacille tuberculeux, 10% environ développent la maladie. Chez la majorité des porteurs, le système immunitaire parvient donc à bloquer l'infection. Mais le bacille peut être réactivé des années, voire des dizaines d'années plus tard, si le système de défense s'affaiblit.

La "maladie du passé" présente maintenant de nouvelles facettes qui dépassent les capacités médicales actuelles. L'augmentation fulgurante de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH, ainsi que l'émergence et la propagation de souches résistantes aux médicaments antituberculeux les plus courants et les plus efficaces, ont crée une situation hors de contrôle.

Les personnes vivant avec le VIH sont particulièrement vulnérables face à la tuberculose. Pour cette raison, les taux d'incidence de la tuberculose ont augmenté vertigineusement avec l'épidémie du VIH, surtout en Afrique subsaharienne. Dans les pays qui connaissent une forte prévalence du VIH, le nombre de cas de tuberculose a presque triplé au cours des 15 dernières années. Selon les dernières estimations, 11 millions de personnes seraient atteintes des deux maladies. Dans les pays en développement, la tuberculose est la principale cause de mortalité chez les personnes séropositives.

L'émergence et la propagation dans différentes zones géographiques de souches de tuberculose qui sont résistantes aux traitements antituberculeux courants représentent un autre souci majeur. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'il y a actuellement près de 490 000 nouveaux cas de tuberculose multirésistante (MDR) chaque année. La résistance aux médicaments augmente, même dans des pays aussi différents que le Pérou, l'Afrique du Sud, la Chine et l'Inde. Il est estimé qu'environ 120 000 personnes meurent chaque année de la tuberculose multirésistante.

Le diagnostic, le traitement et la prévention de la tuberculose représentent déjà des tâches compliquées compte tenu des moyens actuels. Enrayer la maladie chez des patients qui sont aussi infectés par le virus VIH ou qui présentent les souches résistantes de la maladie est encore beaucoup plus complexe.

« J'ai eu de terribles maux de tête, des vertiges et des pertes d'appétit. Ca va mieux maintenant, mais j'ai traversé des périodes où mon seul désir était de mourir. Je me sentais tellement au fond du gouffre, déprimé. C'était peut-être les médicaments, ou bien la durée du traitement, mais au total c'était simplement trop. »

Sarsenbai, patient infecté par la tuberculose multi-résistante, Ouzbékistan

Après avoir crié victoire trop vite, le monde se rend compte que la tuberculose a refait surface sous la forme d'une réelle menace pour la santé publique.

Médecins Sans Frontières décrit dans ce dossier les nouvelles facettes de la tuberculose telles que nous les découvrons en Afrique, dans le Caucase et en Asie, les défis majeurs auxquels les soignants sont confrontés lors du traitement de patients atteints de tuberculose multirésistante et de patients coinfectés par le VIH et la tuberculose.

Ce dossier illustre aussi les limites de nos capacités, limites notamment dues au manque de recherche sur des vaccins, des outils diagnostics et des médicaments pour mieux prévenir, détecter et soigner la tuberculose.

L'Expérience MSF dans le traitement de la tuberculose

Médecins Sans Frontières soigne la tuberculose depuis le début de ses activités médicales, il y a de ça plus de 30 ans. En 2007, MSF, souvent en collaboration avec les autorités sanitaires nationales, a soigné des patients atteints de tuberculose dans 31 pays, dans le cadre de plus de 170 projets et dans des milieux très différents, allant des banlieues urbaines aux régions rurales, en passant par les prisons et les camps de réfugiés (cf carte page 20).



© Dieter Telemans Cambodge, 2007, hôpital de Takeo, service pour les patients coinfectés tuberculose et VIH.

MSF a œuvré pour intégrer les soins pour les patients co-infectés TB/VIH dans de nombreux projets. Entre 2005 et 2007, la part de projets VIH MSF qui étaient aussi impliqués dans le traitement de la tuberculose est passée de 11% à 58%.

Le nombre de personnes traitées par MSF pour la tuberculose multirésistante est passé de 11 en 2001, à 574 en 2007, dans le cadre de 12 différents projets dans des pays tels que l'Ouzbékistan, la Géorgie, l'Arménie, le Kenya et l'Afrique du Sud.

Qu'est-ce que la tuberculose ?

La tuberculose est une maladie contagieuse qui se propage par voie aérienne, comme un rhume banal. Elle est causée par une bactérie appelée Mycobacterium tuberculosis qui touche principalement les poumons.

La tuberculose pulmonaire est caractérisée par une toux persistante, des difficultés respiratoires et des douleurs thoraciques. En l'absence d'un traitement, une personne porteuse de la forme infectieuse de la tuberculose peut en infecter 10 à 15 autres par an.

peut mycobactérie La aussi toucher d'autres parties du corps, notamment les nœuds lymphatiques. la colonne vertébrale et les os. On parle alors tuberculose pulmonaire. Il s'agit de la forme la plus courante chez les patients infectés par le VIH et les enfants. gu'elle ne soit pas contagieuse, il est tout aussi important de la diagnostiquer et de la traiter rapidement dans la mesure où toutes les formes de la potentiellement maladie sont mortelles sans traitement adéquat.

Entre 1999 et 2005, 52% des patients atteints de tuberculose résistante soignés par MSF en Asie centrale, en Thaïlande et dans le Caucase ont terminé leur traitement ou été guéris, 12% sont décédés et 18% ont interrompu leur traitement à cause de sa durée et de sa toxicité. Les patients restants (18%) n'ont pas encore terminé leur traitement ou ce dernier a échoué. Ces chiffres illustrent les grandes difficultés liées au traitement de la tuberculose résistante, même lorsque ce traitement est apporté avec beaucoup de soutien et de ressources.

La Co-infection Tuberculose/sida : une bataille perdue d'avance ?

Les personnes affaiblies par le virus du sida sont particulièrement fragiles face à la tuberculose. Elles courent un risque plus élevé de développer une tuberculose active, qui progresse beaucoup plus rapidement. La tuberculose est la cause de près de la moitié des décès chez les personnes vivant avec le VIH. Cette vulnérabilité particulière explique l'explosion du nombre de cas de tuberculose en Afrique subsaharienne, dans les pays où la prévalence du VIH est élevée. Au cours des 15 dernières années, les nouveaux cas de TB ont triplé dans cette région du monde. Au Swaziland, dans le Shiselweni où MSF gère un projet pour le traitement du VIH et de la TB, près de 80% des patients atteints de TB étaient aussi infectés avec le VIH en 2008.

« La mortalité est bien plus élevée parmi les patients co-infectés tuberculose/VIH. Il n'y a pas de temps à perdre : c'est peut-être une question de quelques semaines avant que le malade ne meure ».

Dr. Eric Goemare, MSF, Afrique du Sud

I. Diagnostic : la tuberculose passe inaperçue

Les personnes infectées par le VIH et la tuberculose présentent généralement des symptômes cliniques atypiques et les outils de diagnostic existants ne permettent souvent pas de dépister la maladie.

Des outils de dépistage qui ne dépistent pas la moitié des cas. Dans les pays en développement, la technique la plus répandue pour diagnostiquer la tuberculose est l'examen d'un crachat du patient au microscope pour déterminer s'il contient la mycobactérie de la tuberculose. Cette méthode a été mise au point il y a plus d'un siècle. Bien que rapide et facile à mettre en place dans des milieux à ressources limitées, elle ne permet pas de détecter la tuberculose dans au moins la moitié des cas de tuberculose. Sont exclus du dépistage tous les patients qui n'arrivent pas à produire assez de crachats pour une analyse ou qui n'ont pas assez (ou pas du tout) de mycobactéries dans leurs crachats pour qu'elles soient détectées au microscope. C'est notamment le cas des enfants ou encore d'un grand nombre de personnes vivant avec le VIH. De plus, cette méthode ne détecte pas la tuberculose extra-pulmonaire.

©James Chance/Chance Multimedia, Cambodge 2008

L'autre méthode de dépistage consiste à faire une radiographie thoracique du patient. Toutefois, chez les personnes atteintes du VIH/SIDA, les modifications pulmonaires typiquement associées une infection tuberculeuse ne sont souvent pas visibles sur une radiographie. De ce fait, la tuberculose passe inaperçue chez de nombreux patients séropositifs.



Des outils de dépistage peu adaptés à l'urgence et aux contextes. Une technique connue sous le nom de mise en culture ou « gold standard » est actuellement considérée comme étant la meilleure alternative à l'examen microscopique. La culture consiste à incuber (ou « cultiver ») un échantillon de crachat afin de déterminer s'il contient le *Mycobacterium tuberculosis*. Cette technique donne des résultats beaucoup plus précis que l'examen au microscope. Cependant, les mycobactéries sont des organismes qui se développent très lentement et cela prend jusqu'à huit semaines pour obtenir un résultat. Un diagnostic rapide

de la tuberculose est essentiel, non seulement pour pouvoir donner le traitement adéquat au patient le plus tôt possible, mais aussi pour éviter la propagation de la maladie dans la communauté.

Il existe des techniques de mise en culture plus rapides, notamment celle connue sous le nom de MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube), basée sur une culture en milieu liquide au lieu du milieu solide habituel. Les méthodes de cultures liquides sont approuvées par l'OMS depuis 2007. La MGIT nécessite toutefois un personnel hautement qualifié, une alimentation en électricité constante et des niveaux de sécurité très élevés afin d'éviter la contamination du personnel de laboratoire qui manipule les échantillons. Ces conditions sont souvent impossibles à réunir dans les endroits isolés où nous travaillons. De plus, une chaîne d'approvisionnement fiable est nécessaire pour se procurer les composantes telles que des nouveaux tubes et du liquide réactif.



© Francesca Di Bonito. Thaïlande 2007

Un projet pilote prometteur. Dans un projet pilote au Kenya, où près de 80% des patients atteints de TB sont coinfectés avec le VIH, MSF utilise une autre méthode de culture améliorée, connue sous le nom de TLA (Thin Layer Agar ou agar en couche fine). Elle réduit le temps de diagnostic à environ 8 à 10 jours et produit des résultats presque aussi fiables que la MGIT. La TLA est moins chère et moins contraignante que la MGIT en termes de logistique. Tous ces facteurs font de la TLA un outil très intéressant pour rendre plus accessible le diagnostic de la tuberculose, mais cela demeure une technique complexe qui doit être effectuée en laboratoire par du personnel qualifié et adéquatement protégé.

L'utilisation de la mise en culture comme principale méthode de diagnostic comporte encore d'importants désavantages dans les contextes dans lesquels nous travaillons. L'accès à cette méthode demeure très limité dans la mesure où la grande majorité des

patients vont se faire soigner dans de petites cliniques et des centres de santé où, lorsqu'un test est disponible, il s'agit de l'examen de crachats au microscope. Seuls 15% des patients, selon les estimations, se rendent dans des structures sanitaires mieux équipées où il est possible de diagnostiquer la TB à l'aide de la mise en culture.

Les méthodes de diagnostic actuelles doivent donc être améliorées. Nous avons besoin d'outils aussi simples d'utilisation que possible, qui donnent des résultats plus fiables et plus rapidement.

II .Traitement : un patient, deux maladies

Le traitement actuel de la tuberculose est complexe et long, basé sur l'association d'antibiotiques qui ont été mis au point il y a plus de 35 ans. La durée du traitement (six à huit mois de thérapie antibiotique) et les effets secondaires des médicaments exigent des efforts importants du patient pour prendre le traitement jusqu'à son terme. Actuellement, la stratégie recommandée par l'OMS est le traitement sous surveillance directe (DOT), ce qui veut dire que le patient prend le médicament sous la supervision d'un membre du personnel de santé ou d'un bénévole de la communauté. Certes, cette méthode peut améliorer les taux de guérison, mais elle demande beaucoup de travail au personnel soignant et des efforts supplémentaires aux patients qui doivent parfois parcourir plusieurs kilomètres par jour pendant plusieurs mois pour se rendre dans un centre de santé afin d'y recevoir le traitement.



© Sylvain Chabloz, Cambodge, 2008

Interactions entre les traitements VIH et tuberculose. Soigner les patients co-infectés par la tuberculose et le VIH est encore plus difficile. Les interactions médicamenteuses qui résultent de la prise simultanée de médicaments pour les deux maladies peuvent augmenter les effets secondaires ou réduire l'efficacité du traitement. Par exemple, la Rifampicine, un des principaux médicaments antituberculeux, diminue l'efficacité de la Névirapine, un des antirétroviraux les plus couramment utilisés pour le traitement du SIDA. Un protocole de traitement plus complexe est alors nécessaire. Le nombre de comprimés que le patient doit prendre chaque jour augmente considérablement et une prise simultanée peut entraîner des effets toxiques, notamment sur le foie.



© Dieter Telemans

« Ce n'est pas facile de prendre tous ces médicaments. Je prends deux plaquettes pour ma tuberculose tous les matins à 6h et après, pour le sida, j'en prends une le matin et trois avant la nuit. J'ai des douleurs dans les jambes, des maux de tête. Parfois, je ne veux pas prendre ces médicaments mais je fais de mon mieux. »

Margaret, 40 ans, Nigéria.

Lents progrès de l'approche intégrée. Compte-tenu du risque élevé de co-infection dans les milieux à forte prévalence VIH, il est devenu évident qu'il faut développer une approche intégrée pour le traitement des deux maladies. Le patient pourrait alors bénéficier d'un diagnostic à un stade précoce de l'une ou l'autre maladie et d'une surveillance efficace des traitements combinés. MSF a mis en place des cliniques où les patients sont soignés pour les deux maladies au même endroit. Les patients reçoivent un diagnostic plus rapide des deux maladies et le personnel médical peut suivre l'évolution du malade pour les deux traitements en même temps. Toutefois, malgré la position claire de l'OMS et d'autres acteurs de santé sur l'importance de mettre en place une approche intégrée, les programmes tuberculose et VIH continuent, pour la plupart, de fonctionner séparément, de façon isolée. En 2006, moins d'1% des personnes vivant avec le VIH/SIDA à travers le monde avait aussi eu un dépistage de la tuberculose.

Les formes résistantes de tuberculose se propagent

Dans le cas de la tuberculose, la pharmacorésistance (à savoir lorsque l'efficacité d'un médicament contre un pathogène est réduite) résulte de la mutation des gènes dans la bactérie. Il s'agit d'un phénomène naturel qui ne peut jamais être totalement exclu.

Le développement d'une résistance peut être accéléré par de nombreux facteurs :

- lorsque la bactérie est exposée à un seul médicament efficace plutôt qu'à un ensemble de médicaments efficaces
- lorsque la bactérie est sous-exposée aux médicaments à cause d'un sous-dosage ou de médicaments de mauvaise qualité
- lorsque le traitement n'est pas poursuivi assez longtemps
- lorsque le traitement n'est pas suivi de façon continue.

Dans tous ces cas de figure, il y a de grands risques que le traitement échoue et que la maladie refasse surface sous une forme plus résistante. Par conséquent, moins de médicaments seront efficaces contre la bactérie.

Tuberculose: PDR, MDR, XDR

Le terme de **tuberculose résistante** est utilisé pour une souche contre laquelle un ou plusieurs médicaments classiques ne sont plus efficaces.

Le terme de **tuberculose poly-résistante** ou PDR est utilisé pour une souche contre laquelle plusieurs antibiotiques de première ligne ne sont plus efficaces.

Le terme de tuberculose **multi-résistante** ou MDR est utilisé pour une souche contre laquelle au moins les deux antibiotiques de première ligne les plus efficaces contre la tuberculose (la Rifampicin e l'Isoniazid) n'ont plus d'effets.

Le terme de tuberculose **ultra-résistante** ou XDR est utilisé pour une souche contre laquelle des médicaments de deuxième ligne, dont au moins l'un des fluoroquinolones et l'un des traitements sous forme injectable, ne sont plus efficaces.

© Susan Sandars/MSF, Kenya, 2009



Une infection directe des souches par résistantes est aussi possible. tuberculose étant une maladie qui transmet par voie aérienne, un individu peut contracter tuberculose pharmaco-résistante directement contact d'un malade déjà infectée par la pharmacosouche résistante.

Nous craignons d'ailleurs que le nombre d'infections directes augmente rapidement. À Tachkent, par exemple, en Ouzbékistan, 15 % des nouveaux cas de tuberculose multirésistante sont des cas primaires, c'est-à-dire que la souche résistante a été contractée directement par une autre personne infectée.

I. Diagnostic : déterminer les médicaments qui sont efficaces

De nombreux pays en développement ne connaissent pas l'incidence de la pharmacorésistance dans leurs populations souffrant de tuberculose, une des raisons étant la difficulté de diagnostic des souches pharmaco-résistantes. Il faut non seulement déterminer si une personne a la tuberculose mais aussi à quels médicaments elle est devenue résistante. Le schéma de résistance varie d'un patient à l'autre et, de ce fait, les médecins doivent établir un profil exact de la pharmacorésistance pour chacun de leurs patients afin de garantir que ces derniers reçoivent le traitement adéquat.

DST, test de sensibilité aux médicaments. Les méthodes qui permettent au personnel médical de déterminer les médicaments qui seront efficaces ou non contre le bacille tuberculose spécifique chez un patient, sont connues sous le nom de test de sensibilité aux médicaments ou DST (Drug Sensitivity Testing). Les résultats ne peuvent pas être obtenus au microscope ou en observant les radiographies pulmonaires. Il faut utiliser certaines méthodes de mise en culture. A partir de l'échantillon de crachat mis en culture pour cultiver la mycobactérie, les bactéries sont exposées aux divers antituberculeux. Si les mycobactéries ont continué à se développer, on peut en déduire qu'elles sont résistantes aux effets du médicament. Si, au contraire, les mycobactéries ont été tuées, on peut en déduire que les médicaments sont encore efficaces.

© Jean-Marc Giboux, Abkhazie, 2007 Médicaments d'une patiente atteinte de la forme multi-résistante de la tuberculose



Cette méthode permet certes aux soignants de déterminer le schéma de résistance d'un patient, mais elle comporte les inconvénients associés à la mise en culture: elle nécessite des

échantillons d'expectoration et est donc d'une utilité limitée pour les personnes qui ne sont pas en mesure d'en produire ou qui sont atteintes de tuberculose extra-pulmonaire. De plus, 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 et pas du tout dans les milieux les plus isolés. Enfin, c'est une méthode qui demande beaucoup de temps (8 à 12 semaines) et les patients qui doivent commencer un traitement peuvent rarement se permettre d'attendre aussi longtemps.

Analyse ADN. Des techniques plus modernes qui analysent l'ADN de la mycobactérie permettent d'obtenir un résultat en moins de 48 heures. Elles impliquent toutefois l'utilisation de matériel hautement sophistiqué. Nous sommes donc très loin d'avoir un outil de diagnostic de la tuberculose qui puisse être utilisé pour le patient quel que soit l'endroit où il se trouve.

II.Traitement : un lourd fardeau

Le traitement de la tuberculose pharmaco-résistante est un cauchemar pour les patients et complexe à mettre en œuvre pour les programmes de santé.



Ouzbekistan, 2008. Dessin réalisé par Ulbosin, qui suivait un traitement pour la tuberculose multi-résistante depuis un mois.

Jusqu'à deux ans de traitement. La plupart des médicaments antituberculeux de deuxième intention utilisés pour soigner la tuberculose pharmaco-résistante sont relativement inefficaces contre le bacille, ce qui implique une durée de traitement pouvant aller jusqu'à deux ans. Les patients doivent recevoir des injections quotidiennes pendant six mois au plus et ils doivent ensuite prendre une pleine poignée de différents médicaments une à deux fois par jour pendant 18 mois supplémentaires, voire plus. Le traitement est aussi accompagné de nombreux effets secondaires qui nécessitent un suivi médical supplémentaire.

Toxicité des effets secondaires. La sévérité des effets secondaires a été comparée à celle de la chimiothérapie, à une différence près : la thérapie contre la tuberculose multirésistante n'est pas administrée en cycles mais en continu pendant deux ans. Au vu de la longue liste d'effets secondaires couramment observés et de la durée du traitement, il n'est pas surprenant que de nombreux patients abandonnent à mi-parcours, le traitement étant pour eux pire que la maladie.

« Les médicaments et les associations médicamenteuses sont tellement puissants que certains patients arrivent à un point où, quelque soit leur volonté, ils ne peuvent simplement plus suivre leur traitement. Ils vomissent à la vue ou l'odeur de ces médicaments. » Nathalie Severy, psychologue MSF, Georgie.

Conséquences financières et psychologiques. Un traitement aussi intense impose des contraintes importantes pour les patients, contraintes qui peuvent entraîner des problèmes psychologiques et de grandes pertes de revenus. Nombreux sont ceux qui doivent arrêter de travailler afin de le terminer. Certains patients hospitalisés en cours de traitement sont isolés de leurs familles. Les données recueillies dans les projets MSF en Asie révèlent un taux d'interruption du traitement de 18%. MSF a donc tenté d'améliorer la situation en introduisant des méthodes de traitement ambulatoire et de soins externes, tout en offrant un soutien psychologique et financier aux patients. Aider les patients à surmonter les obstacles économiques et sociaux leur donne des chances supplémentaires de continuer à se soigner.



© Clement Saccomani

Arménie 2008

L.est hospitalisée à l'hôpital d'Erevan, pour recevoir un traitement contre la tuberculose. Depuis plusieurs semaines, elle parle peu et sa famille ne lui rend plus visite à l'hôpital.

Des cas échecs thérapeutiques. Il est particulièrement inquiétant de voir que même lorsque le meilleur traitement est disponible, certains patients pharmaco-résistants continuent à développer une résistance supplémentaire à leurs médicaments. Les données recueillies dans notre projet en Géorgie/Abkhazie montrent que 13% des patients multi-résistants ont développé une tuberculose ultra-résistante ou TB-XDR, en dépit des efforts de MSF pour fournir les meilleurs soins. De même, en Ouzbékistan, l'analyse d'une cohorte de patients MSF atteint de tuberculose multi-résistante a révélé que 6% des patients ont développé la forme ultra-résistante alors qu'ils étaient sous traitement.

III Les programmes de santé ne peuvent pas faire face

Les résultats des traitements de tuberculose multirésistante demeurent insatisfaisants dans de nombreux projets et la proportion de patients guéris, qui ont terminé leur traitement, est souvent inférieure à 50%, surtout lorsqu'ils sont co-infectés TB/VIH.

Un seul fournisseur de médicaments. Il n'y a souvent qu'un fournisseur pour les médicaments de deuxième intention utilisés dans le traitement de la TB pharmacorésistante, ce qui signifie que les soignants doivent attendre les nouveaux arrivages de médicaments sans pouvoir en acheter ailleurs. Les stocks peuvent s'épuiser alors que toute interruption de traitement a des conséquences désastreuses pour les patients et accélère la résistance.

Un coût élevé. Le coût financier du traitement de la tuberculose résistante est aussi très élevé. Comme peu de patients résistants reçoivent un traitement, les compagnies pharmaceutiques qui produisent les médicaments se trouvent face à une faible demande et ne peuvent pas réduire les coûts par le biais de grands volumes de production. De plus, ces médicaments sont compliqués à produire. Certains programmes de traitement ont accès à des médicaments de qualité à prix réduit grâce à une initiative de l'OMS connue sous le nom de Comité Feu Vert (GLC Green Light Comittee). Pour ces derniers, le coût moyen d'un traitement de deux ans est d'environ 2000 dollars. Les médicaments achetés en dehors de cette initiative sont plus onéreux. Au Cambodge, par exemple, MSF a payé environ 7300 dollars pour le traitement d'un patient.

Ce prix, auquel il faut ajouter le coût du diagnostic, des tests de sensibilité aux médicaments, de traitement des effets secondaires de soutien psychologique et autre, est bien audessus des moyens dont disposent la plupart des services de santé des pays en développement.



Tout ceci contribue au fait qu'à ce jour, seuls 10% des nouveaux cas estimés de tuberculose multirésistante sont traités chaque année et que moins de 2% des patients reçoivent des médicaments antituberculeux de deuxième intention de qualité au travers du mécanisme du Comité Feu Vert de l'OMS.

Une urgence : relancer la recherche, autrement.

Actuellement, la plupart des obstacles auxquels nous sommes confrontés lors du traitement et du dépistage de la tuberculose sont dus au fait que les outils à notre disposition sont inadéquats. Le système utilisé pour stimuler et récompenser la recherche et le développement de médicaments, de produits diagnostiques et de vaccins s'appuie principalement sur les prix élevés qui peuvent être garantis pour les produits développés, notamment par le biais du monopole et d'autres droits de propriété intellectuelle. Il ne fait aucun doute que ce système ne fonctionne pas. Il faut donc explorer d'autres mécanismes qui permettraient de stimuler la recherche et le développement dans le domaine des maladies négligées, mais aussi d'assurer que les produits mis au point demeurent abordables et accessibles à ceux qui en ont besoin. Davantage d'efforts sont nécessaires, avec un nouveau cadre de travail pour se concentrer sur les besoins les plus urgents et sur des outils adaptés aux contextes dans lesquels vivent la majorité des malades.

I. Diagnostic, médicaments, vaccin, tout manque

Diagnostic. Malgré l'arrivée de nouveaux acteurs et d'initiatives œuvrant pour la recherche de produits diagnostiques pour la tuberculose, les efforts actuels en recherche-développement (R-D) demeurent largement insuffisants pour mettre au point les tests de dépistage adaptés. Les besoins des patients chez qui la tuberculose est passée inaperçue doivent être adressés en priorité. Nous avons besoin d'outils qui puissent être utilisés chez les enfants, chez les patients séropositifs, pour toutes les formes de tuberculose active, et qui puissent déterminer la pharmacorésistance. Ceci implique l'utilisation d'échantillons autres que les crachats, qui sont problématiques pour beaucoup de patients.

© Susan Sandars/MSF, Kenya, 2009



Nous avons besoin de tests plus précis, qui donnent des résultats rapidement et soient suffisamment simples pour pouvoir être utilisés dans les milieux les plus isolés. Les chercheurs doivent concentrer leurs efforts sur la mise au point d'outils qui permettraient d'établir un diagnostic là se rendent οù majorité des patients, dans de petites structures de santé périphériques.

d'assurer qu'on leur prescrive immédiatement le traitement adéquat pour éviter la propagation de l'infection.

Médicaments. La situation s'est considérablement améliorée au cours des 10 dernières années, mais le portefeuille de médicaments antituberculeux demeure encore relativement maigre. Quelques 40 composés sont actuellement dans le portefeuille mondial de médicaments contre la tuberculose ce qui peut certes sembler encourageant. Toutefois, si l'on compare ce chiffre aux 171 ou 371 médicaments (respectivement pour les douleurs et les maladies cardiovasculaires) qui sont actuellement au stade du développement clinique dans les compagnies pharmaceutiques américaines, il devient très vite évident que la recherche/développement néglige fortement la tuberculose. De plus, les taux d'« attrition » (en moyenne, seul un composé sur 20 atteint le stade de développement, les 19 autres sont abandonnés) signifient qu'en réalité, nous sommes très loin du compte. Davantage d'essais cliniques sont nécessaires pour valider les tests et les nouveaux médicaments. **Dans le**

monde entier, seuls 20 millions de dollars sont consacrés chaque année aux essais cliniques de médicaments antituberculeux, alors que rien qu'aux Etats-Unis, 300 millions de dollars sont dépensés chaque année pour les médicaments contre le VIH. Afin que plus d'essais cliniques soient effectués, le financement doit être accéléré, et le développement des capacités en termes d'essais cliniques dans les pays endémiques doit être une priorité. Cela requiert un effort concerté.

© Juan Carlos Tomasi

Il est impératif d'améliorer le traitement de la tuberculose multirésistante. nouveaux médicaments mis au point pour la tuberculose doivent être testés chez patients des atteints de tuberculose multirésistante. Une série d'essais sera nécessaire pour identifier les meilleurs protocoles. ainsi



que pour intégrer toute nouvelle composante dans le protocole de traitement. Une initiative connue sous le nom de Research Excellence to Stop TB Resistance (RESIST-TB) a récemment été créée pour pallier ce manque mais ne dispose pas des fonds nécessaires.

« Nous expliquons aux patients que pour traiter la tuberculose multi-résistante, nous devons utiliser des médicaments qui vont agir comme une bombe et nettoyer tout une bonne fois pour toute. Cela prend du temps parce que les bactéries responsables de la tuberculose sont vicieuses et peuvent se cacher n'importe où dans le corps. Quand elles resurgissent, elles sont encore plus vicieuses. Mais parfois rien n'y fait. Inévitablement, certains malades vont abandonner leur traitement. C'est une source de frustration énorme pour nous » Dr.Adrien Marteau, MSF, Georgie.

Vaccin. La recherche d'un vaccin contre la tuberculose a avancé et nous avons actuellement des médicaments identifiés. Toutefois, ils sont encore à un stade précoce de développement et les essais cliniques ne seront pas terminés avant sept ou huit ans. De plus, une fois que les vaccins auront été testés, de la recherche clinique supplémentaire sera nécessaire pour identifier la combinaison la plus efficace pour préparer et améliorer l'efficacité des vaccins. Un vaccin efficace contre la tuberculose est donc loin d'être disponible et nécessitera un financement durable.

II. Définir un nouveau cadre de travail.

Assurer l'accès aux connaissances. La coopération entre les différents projets de recherche doit être encouragée et l'accès aux connaissances et à la recherche des autres doit être facilitée, notamment par le biais d'initiatives « open source » très prometteuses.

Investir plus, maintenant. La tuberculose touche principalement les pays en développement. Le marché n'incite donc pas les compagnies pharmaceutiques à investir et, de ce fait, la recherche dans ce domaine a été négligée. Le manque d'investissements est énorme. Les besoins en fonds sont estimés à environ 2 milliards de dollars mais actuellement, seuls quelques 400 millions de dollars sont dépensés. Les contributions des pays européens sont particulièrement faibles.

© Dieter Telemans



Un financement sous la forme de fonds destinés à des prix. Les fonds destinés à des prix, qui distinguent les coûts de la recherche de ceux du produit fini, signifient que tout médicament mis au point ou tout test de dépistage pourra être vendu à un prix plus abordable aux pays en développement. Ils permettent aussi aux bailleurs de fonds d'axer la recherche sur les besoins prioritaires en déterminant à l'avance quelle innovation médicale mérite récompense. En avril 2008, un table ronde d'experts réunis par MSF, composée de chercheurs sur la tuberculose, d'économistes et de lobbyistes a exprimé un intérêt considérable pour la proposition d'un fonds d'attribution de prix pour la mise au point d'un test de dépistage de la tuberculose facile à utiliser en tous lieux. Cette proposition a ensuite été faite à l'OMS par les gouvernements de Barbade et de la Bolivie. Ils ont suggéré de commencer à étudier plusieurs prix, dont un pour la mise au point d'un test de dépistage de la tuberculose rapide et peu cher.

Rassembler les brevets dans une communauté de brevets. L'idée derrière une communauté de brevets consiste à ce que divers détenteurs de brevets, tels que les compagnies, les universités et les instituts de recherche, mettent volontairement leurs brevets et autre propriété intellectuelle pertinente à disposition des autres membres de la communauté. La communauté agit ensuite comme un magasin de brevets et permet aux autres compagnies et chercheurs d'avoir accès à ces brevets en contrepartie d'un paiement d'un droit équitable aux détenteurs du brevet. ONUSIDA est actuellement en train de mettre sur pied une communauté de brevets médicaux. La communauté se concentrera initialement sur le VIH. Elle tentera d'améliorer l'accès aux nouveaux médicaments antirétroviraux dans les pays en développement et de stimuler l'innovation telle que la mise au point de combinaisons à dose-fixe et de formules à usage pédiatrique. Une fois établie, la communauté de brevets pourrait être élargie à la tuberculose. Les compagnies doivent collaborer avec ONUSIDA dans le but de mettre volontairement leurs brevets à disposition.



© Sven Torfinn, Sud Soudan, 2007

Elargir l'accès au traitement

L'objectif d'augmenter les traitements est irréaliste compte tenu des outils actuellement à notre disposition. Des efforts supplémentaires sont donc nécessaires pour accélérer le mouvement.

• Augmenter l'accès à de meilleurs outils de diagnostic

Tant que nous n'aurons pas un nouveau test, facile à utiliser et précis, pour diagnostiquer la tuberculose lors de l'administration des soins, nous n'avons d'autre choix que d'améliorer l'accès aux outils de diagnostic existants. Des structures permettant d'effectuer des cultures bactériologiques doivent être mises en place où que possible. Des efforts internationaux et nationaux considérables sont aussi nécessaires pour équiper les laboratoires, afin que les recommandations de l'OMS de dépister la pharmaco-résistance chez les patients à risque de contracter la tuberculose résistante puissent être mises en place avec succès.

Dans de nombreuses régions du monde, les taux de tuberculose multi-résistante sont suffisamment élevés pour justifier de tester systématiquement la sensibilité des médicaments chez tous les nouveaux patients tuberculeux.

Chez les patients vivant avec le VIH, le test de dépistage des formes de résistance doit être effectuée au début du traitement antituberculeux et aussi longtemps que possible afin d'éviter une mortalité due à une tuberculose résistante non-dépistée. Dans la mesure du possible, des méthodes rapides doivent être utilisées lors du dépistage initial de la tuberculose résistante.

Donner la priorité à la tuberculose et augmenter le nombre de programmes de traitements de tuberculose résistante

L'augmentation actuelle du nombre de programmes n'est pas assez rapide pour permettre d'atteindre l'objectif mondial de traiter 1,6 millions de patients multi-résistants et ultra-résistants d'ici à 2015. D'autant plus que cet objectif n'inclut pas tous les nouveaux cas de tuberculose multi-résistante. Avec plus d'un million de personnes déjà atteintes de tuberculose multi-résistante et les 490 000 nouveaux cas chaque année, beaucoup plus de personnes auront besoin d'être traitées d'ici à 2015.

La tuberculose multi-résistante nécessite une réponse à l'échelle internationale. Un accord international sur la tuberculose, qui mette l'accent sur le contrôle et le traitement de la tuberculose multi-résistante, pourrait renforcer le rôle de l'OMS dans des pays qui ne sont pas en mesure de contrôler l'épidémie de tuberculose multi-résistante.

Nous avons besoin de nouveaux modèles de traitement qui incluent un suivi du patient au niveau de la communauté, notamment dans des contextes où la prévalence TB-MDR/VIH est élevée. En effet, le modèle actuel centralisé et basé sur les hôpitaux ne pourra pas être reproduit dans tous les systèmes de santé.

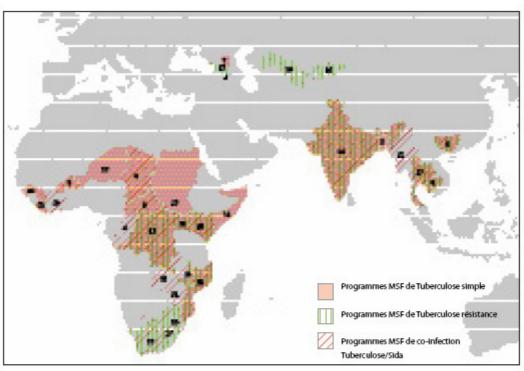
Faire tomber les obstacles à l'approvisionnement en médicaments de deuxième intention.

Afin de réduire le coût des médicaments et d'améliorer l'approvisionnement en médicaments de deuxième intention, il est primordial d'identifier plus d'un producteur, dont la qualité des produits est assurée, pour chaque médicament utilisé dans un protocole de deuxième intention. Une augmentation du traitement de la tuberculose multi-résistante au niveau mondial devrait entraîner une augmentation des volumes suffisante pour attirer d'autres producteurs et réduire les prix grâce aux économies d'échelle et à la concurrence.

La direction de l'OMS est essentielle pour garantir que les médicaments qu'elle recommande en deuxième et troisième intention continuent d'être fournis aux programmes tuberculose multi-résistante, même lorsqu'il n'existe aucune indication réglementaire pour la tuberculose

• Intégrer les soins tuberculose et sida. Le traitement de la tuberculose fait cruellement défaut là où il est le plus nécessaire, à savoir en Afrique. Les patients atteints de tuberculose doivent avoir accès à des tests de dépistage du VIH et à des soins et tous les patients VIH doivent être dépistés et avoir accès à un diagnostic rapide et à un traitement antituberculeux.

Carte des programmes MSF Tuberculose



- Arménie
- Bangladesh
- Burkina Faso
- Cambodge
- 5 République centrafrique
- Tchad
- 7 Russie (Tchétchénie)
- 8 Chine (Guangxi)
- 9 Congo Brazzaville
- 10 Côte d'Ivoire

- 11 République Démocratique du Congo
- 12 Géorgie
- 13 Guinée
- 14 Inde
- 15 Kenya
- 16 Kyrgyzstan 17 Lesotho
- 18 Liberia
- 19 Malawi
- 20 Mozambique

- 21 Myanmar
- 22 Niger 23 Afrique du Sud
- 24 Somalie
- 25 Soudan
- 26 Swaziland
- 27 Thaïlande 28 Ouganda
- 29 Ouzbekistan
- 30 Zambie
- 31 Zimbabwe