



Journée mondiale de lutte contre la tuberculose

24 mars 2011

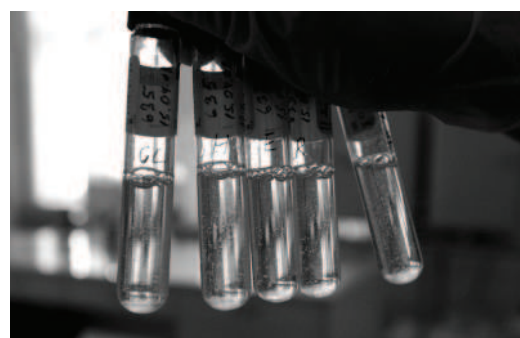
La tuberculose en chiffres

MSF et la tuberculose

**Impacts et perspectives du nouveau test
contre la tuberculose**

**Médicaments contre la tuberculose résistante :
Problèmes de disponibilité, de prix, de qualité**

**Eclairage terrain: MSF, acteur majeur de la
lutte contre la tuberculose au Cambodge**



La tuberculose en chiffres

La tuberculose tue chaque année près de **1,9** millions de personnes, et constitue la première cause de mortalité des personnes infectées par le VIH/sida. Sur les 9 millions de personnes nouvellement atteintes chaque année, environ **450 000** souffrent d'une forme de tuberculose multi-résistante aux médicaments. Ces personnes ne peuvent pas être soignées avec les deux antibiotiques les plus efficaces du traitement de la tuberculose. Au cours de la dernière décennie, environ **1,5** millions de personnes seraient mortes de tuberculose multi-résistante, et seulement 0,5% des **5** millions de personnes infectées auraient eu accès à un traitement approprié et de qualité.



© Alexander Gyadyelov



© Clement Saccomani



© Tom Craig

MSF et la tuberculose

En 2010, MSF a traité plus de **30 000** personnes atteintes de tuberculose, parmi lesquels **3 300** enfants de moins de 15 ans. MSF, qui travaille le plus souvent en collaboration avec les autorités nationales, a pris en charge cette maladie dans **29** pays dans une large variété de contextes : bidonvilles, zones rurales, prisons, camps de réfugiés. Dans les dernières années, MSF a tenté d'augmenter le nombre de personnes traitées pour des formes résistantes de tuberculose, passant de 11 patients en 2001 à plus de **1 000** dans une quinzaine de pays en 2010.

Impacts et perspectives du nouveau test contre la tuberculose

Un nouveau test de diagnostic de la tuberculose vient d'être mis au point. Comme toute avancée médicale, il risque de modifier la pratique des médecins et la prise en charge plus globale de la maladie. Le docteur Francis Varaine, spécialiste de la tuberculose à MSF, aborde ici l'impact et les perspectives thérapeutiques liées à ce nouveau test.

En quoi ce test est-il une avancée importante ?

D'après les résultats déjà publiés, il semble que ce test soit effectivement **une réelle avancée, surtout par sa rapidité et sa simplicité d'emploi**. Et cela mérite d'être souligné, car les avancées dans le domaine de la tuberculose sont quasi-inexistantes depuis de nombreuses années. C'est un test extrêmement rapide qui donne des résultats en deux heures. Il a également une bonne sensibilité, c'est-à-dire une bonne capacité à donner un résultat positif si le bacille tuberculeux est présent. Comparé à la culture*, le test de référence, il a une sensibilité de 90%, **un excellent résultat pour un test rapide**. Autre avantage, le fait qu'il soit extrêmement simple d'emploi. Malgré sa haute technicité, un technicien de laboratoire pourra s'en servir au terme de quelques heures de formation. On mélange les expectorations du patient avec un réactif, on attend 15 minutes, on le met dans une machine et deux heures plus tard, on obtient un résultat positif ou négatif. Cela nécessite peu de manipulations, donc moins de risques de contamination et une marge d'erreur quasi-nulle dans l'interprétation des résultats. En fait, **ce n'est pas un, mais deux résultats qui s'affichent : présence ou non de la mycobactérie tuberculeuse et résistance ou non à la rifampicine, le principal traitement antituberculeux de première ligne**. Il s'agit donc de deux informations majeures pour le traitement du patient.

*Voir encadré

Pourquoi est-ce si important d'obtenir rapidement un diagnostic ?

Pour certains patients, le délai d'obtention du diagnostic final pouvait atteindre trois mois. En pratique, les soignants sont bien obligés de débiter un traitement. Il s'agit donc d'un traitement administré à l'aveugle, pas toujours adéquat. Et lorsque ce délai est trop long, cela peut être fatal pour le patient. Certains cas ont été très médiatisés, comme les patients sud-africains du Kwazulu Natal, pour qui les résultats sont arrivés après leurs décès, soit en moyenne 16 jours après la collecte de leurs ex-

pectorations. Pour tous les patients tuberculeux fragiles, ceux en stade avancés, co-infectés par le VIH ou les enfants, **le délai du diagnostic et donc la mise en route d'un traitement adapté est crucial**. Et d'une manière générale, si le temps d'attente est trop long, certains malades risquent de ne pas revenir se faire soigner.

MSF va-t-elle utiliser ce nouveau test dans ses missions ?

Oui, nous avons commandé **des machines** qui sont d'ores et déjà sur nos terrains, notamment au Kenya, au Malawi, au Cambodge, en Colombie et en Abkhazie. Dans les mois à venir, il s'agit d'abord de voir comment ce test va fonctionner en conditions réelles : effets de la chaleur, de l'humidité, de la poussière, problèmes d'électricité, installation ou non de la climatisation dans certains laboratoires, stockage des cartouches, gestion des déchets. Bref, il reste un certain nombre de questions logistiques et organisationnelles à régler. Ensuite, il faudra évaluer l'impact de son utilisation sur la détection et la prise en charge des patients.



Nouvelle machine GeneXpert (DR)

Quelle place aura-t-il dans le diagnostic de la tuberculose ?

Justement, cela fait partie de l'évaluation globale du test. **MSF va l'utiliser en première intention pour les patients suspects de tuberculose dans les contextes à forte préva-**

lence du VIH ou de tuberculose multi-résistante. Nous avons développé des algorithmes diagnostiques qu'il faudra évaluer. Il faut que ce test soit utilisé de la manière la plus rationnelle possible pour détecter rapidement les patients, sans tomber dans l'excès de son utilisation.

Grâce à sa véritable simplicité d'utilisation et au délai rapide d'obtention des résultats, la machine GeneXpert permet d'optimiser le déroulement des tests et « de diagnostiquer plus de patients résistants aux médicaments ».



© Roger Job

S'agit-il d'un test idéal ?

Le test « idéal » serait bien entendu celui qu'on pourrait utiliser partout, au plus près du patient, directement dans les petits dispensaires de brousse. Ce n'est pas le cas ici... Mais **on pourra a priori l'utiliser en dehors des grands laboratoires de référence, au niveau des districts et se rapprocher des patients.** Ce sera déjà un progrès considérable ! L'autre limite de ce test, c'est qu'il n'a été validé que pour les crachats, donc pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire.

Or, certains patients ne sont pas capables de produire des crachats, c'est le cas des enfants. Et ce test n'améliore pas non plus le diagnostic des tuberculoses extra-pulmonaires, celles qui se logent ailleurs que dans les poumons. L'idéal serait donc de disposer d'un test dans le sang ou les urines. Et s'il améliore le diagnostic, il ne convient pas pour le suivi des patients.

Comme le résultat ne concerne qu'un seul anti-tuberculeux, il ne remplacera pas complètement

la microscopie, la culture et l'antibiogramme*.

* Voir encadré

Quel va être son impact ?

Avant de pouvoir répondre à cette question, il faut le mettre à l'épreuve du terrain à large échelle. Si ses performances se confirment, il est probable que ce test modifie significativement notre pratique quotidienne. On disposera alors plus vite d'un diagnostic plus fiable. On aura beaucoup moins de patients diagnostiqués de manière présumptive sur une base uniquement clinique. C'est particulièrement vrai pour les patients séropositifs, chez qui il est parfois très difficile de dépister la maladie. **Avec ce test, on va mieux déterminer qui est tuberculeux et qui ne l'est pas.**

L'autre aspect très important, c'est que ce test va **permettre de diagnostiquer plus de patients résistants aux médicaments.** On saura quel patient est résistant à la rifampicine, ce qui correspond plus ou moins à la forme multi-résistante de la maladie. Jusqu'à présent, la détection du profil de résistance d'un patient nécessitait un antibiogramme. La vaste majorité des patients dans le monde n'en bénéficiait pas, et n'était donc pas diagnostiquée.

Il est probable qu'aujourd'hui, nous trouvons donc beaucoup plus de patients atteints de tuberculose multi-résistante. Ces patients qui n'apparaissent pas dans les statistiques vont maintenant exister. C'est très bien pour les patients, et cela va poser un réel problème en termes de capacités de prise en charge thérapeutique.

Antibiogramme, test de sensibilité aux médicaments

Cet examen permet de déterminer si les médicaments sont efficaces contre le bacille tuberculeux. Pour les soignants, il s'agit de déterminer le profil de résistance d'un patient. Il s'effectue sur les crachats, donc il est inadapté aux formes extra-pulmonaires et aux personnes qui ne peuvent pas en produire (les enfants). Il s'agit aussi d'une méthode lente (3 à 8 semaines) et complexe, qui nécessite un laboratoire hautement équipé et du personnel qualifié.

Comment faire face à cette augmentation de patients multi-résistants ?

Le premier volet, c'est celui de l'organisation des programmes. Il faut renforcer les systèmes de soins pour qu'ils puissent accueillir ces nouveaux patients. Le traitement actuel est long, complexe, toxique, provoquant des effets secondaires graves, lourd à mettre en œuvre. Et les médicaments sont actuellement disponibles en quantité limitée sur le marché. Le deuxième volet, ce sont des avancées thérapeutiques dans le domaine de la recherche. Si elle ne s'accélère pas, il est complètement irréaliste de penser traiter tous les malades avec les traitements actuels. Il faudrait vraiment avoir des nouveaux traitements plus courts, plus efficaces, plus faciles d'emploi.



© Juan Carlos Tomasi

La tuberculose résistante en chiffres

Diagnostic de la tuberculose multi-résistante.

D'après les statistiques de l'OMS, il y aurait **500 000 nouveaux cas de tuberculose multi-résistante par an**. Sur ces 500 000, **seulement 10 à 15% des cas seraient diagnostiqués** avec les méthodes actuelles (culture et PCR).

Traitement. Le GLC (Green light committee) est l'organisation donnant accès aux traitements antituberculeux de deuxième ligne et de qualité. Elle apporte un soutien technique, s'assure que les régimes thérapeutiques et la prise en charge sont conformes aux recommandations internationales. Depuis sa création en 2000, ce comité a donné accès à environ 60 000 traitements pour la tuberculose multi-résistante. Sur les 5 millions de cas apparus au cours de ces dix années, l'immense majorité des patients n'a pas été diagnostiquée et une fraction seulement a été traitée, et une fraction encore plus infime (0,5%) a été traitée selon les recommandations internationales avec des médicaments de qualité.

Nom de code : GeneXpert

Le nouveau test diagnostique de la tuberculose est réalisé sur une machine baptisée **GeneXpert, qui détecte l'ADN du bacille tuberculeux dans les crachats**. Il a été mis au point par la société californienne Cepheid. Pour faciliter son accessibilité, FIND (Fondation pour des outils diagnostiques nouveaux et novateurs créée en 2003) a négocié une diminution de 75% des prix avec le fabricant pour les pays à revenus limités et les organisations internationales comme MSF. Le coût du test s'élève toutefois à 17 dollars, un prix très élevé pour de nombreux pays. Avec l'augmentation probable de la demande d'ici quelques années, le prix du test pourrait passer à dix dollars environ, selon la fondation FIND. Le coût de la machine est actuellement de 17 000 dollars.

Diagnostic et dépistage de la tuberculose : des tests inadaptés et inefficaces

La microscopie. Inventée il y a plus d'un siècle par Robert Koch, découvreur du bacille de la tuberculose, la microscopie consiste en l'observation directe au microscope du crachat (ou expectoration) d'un patient, pour déterminer s'il contient la mycobactérie de la tuberculose. Rapide et facile à mettre en œuvre dans des milieux à ressources limitées, ce test est toujours le plus couramment utilisé dans le monde. Mais ses limites sont nombreuses. Il s'avère totalement inadapté aux 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. Il ne fonctionne pas non plus pour toutes les formes extra-pulmonaires de la maladie.

La radiographie. La radiographie des poumons est une autre possibilité. Mais dans certains cas, comme pour les personnes séropositives, la radiographie ne fait pas apparaître les changements caractéristiques associés à l'infection tuberculeuse. Il est donc très difficile de diagnostiquer la tuberculose chez ces patients.

« 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 culture. 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 »). Cette technique est plus sensible que la microscopie car elle permet de détecter des bactéries en faible nombre. Cependant, le développement des mycobactéries est lent et 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 efficiente et des niveaux de sécurité très élevés afin d'éviter la contamination du personnel de laboratoire qui manipule les échantillons. Dans les pays en développement, ces conditions en limitent l'utilisation à quelques laboratoires de référence.

« Les gros désavantages de la culture sont le délai pour obtenir les résultats et la complexité technique. »

Dr Francis Varaine, spécialiste de la tuberculose à MSF

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.

Médicaments contre la tuberculose résistante : Problèmes de disponibilité, de prix, de qualité

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, et ce alors que seulement 0,5% des personnes infectées auraient reçu un traitement approprié¹.

Tuberculose : PDR, MDR, XDR...

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

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

Le terme de tuberculose multi-résistante ou MDR (Multi-Drug Resistant) est utilisé pour une souche contre laquelle au moins les deux antibiotiques de première ligne les plus efficaces contre la tuberculose (la Rifampicine et l'Isoniazide) ne sont plus efficaces.

Le terme de tuberculose ultra-résistante ou XDR (Extensively Drug Resistant) est utilisé pour une souche multirésistante contre laquelle des médicaments de deuxième ligne, dont au moins l'un des fluoroquinolones et l'un des traitements injectables, ne sont plus efficaces.

Cette faible proportion de patients soignés avec un traitement approprié a différentes raisons. Parmi elles, la durée du traitement (jusqu'à 2 ans) et sa toxicité (graves effets secondaires) rendent l'adhérence des patients difficile. Environ 25% de ceux qui commencent un traitement l'interrompent avant son terme.

D'autres raisons concernent la disponibilité et le coût élevé des médicaments de seconde ligne et de qualité reconnue. La continuité de l'approvisionnement n'est pas toujours assurée, certains médicaments n'étant produits que par un seul fabricant validé au niveau international (ethionamide, prothionamide, clofazimine et capreomycine). La production d'autres médicaments (cycloserine, capreomycine, kanamycine) repose sur une source unique d'approvisionnement en principes actifs, un des composants nécessaires à leur fabrication.

Différents médicaments antituberculeux

Groupes	Médicaments
Groupe 1 – médicaments de première intention (administration orale)	isoniazide (INH)* ; rifampicine (RIF)* <i>ethambutol (EMB); pyrazinamide (PYR); rifabutin (Rfb)</i>
Groupe 2 – médicaments injectables	kanamycine (Km); amikacine (Am); capreomycine (Cm); <i>streptomycine (SM)</i>
Groupe 3 – Fluoroquinolones	moxifloxacine (Mfx); levofloxacine (Lfx); <i>ofloxacine (Ofx)</i>
Groupe 4 – médicaments bactériostatiques de seconde intention (administration orale)	ethionamide (Eto); prothionamide (Pto); cycloserine (Cs); terizidone (Trd); acide p-aminosalicylique (PAS)
Groupe 5 – médicaments à l'efficacité incertaine	clofazimine (Cfz); linezolid (Lzd); <i>amoxicilline/ clavulanate (Amx/Clv); thioacetazone (Thz); imipenem/cilastatin (Ipm/Cln); isoniazide (high-dose H); clarithromycine (Clr)</i>

*La résistance à l'un de ces deux antituberculeux de première intention est le signe d'une forme résistante ; la résistance à ces deux médicaments est celui d'une tuberculose multirésistante.

¹ Kashavjee and Farmer, Picking up the pace – scale-up of MDR tuberculosis treatment programs. NEMJ 2010. 363(19):p1781-4

Certains médicaments intervenant dans le traitement des résistances coûtent extrêmement cher. Le traitement complet d'un patient s'élève en moyenne entre 3000 et 4000 US dollars, mais peut atteindre 11 000 US dollars dans certains cas. Fait alarmant, les prix ont augmenté ces dernières années, certains fabricants ont interrompu la production de certaines molécules.

En dépit d'une forte prévalence de cette maladie dans certaines zones, la demande de traitement reste relativement basse. Seulement 19 000 patients résistants auraient débuté un traitement fin 2009². 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.

Médicaments pour la tuberculose résistante : quel dispositif d'approvisionnement ?

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). Ce processus souffre cependant d'une certaine lenteur. Près d'une décennie après sa création, seulement 13% de l'approvisionnement mondial en médicaments contre la tuberculose résistante passent effectivement par ce canal. 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.



A. Des problèmes de disponibilité

La continuité dans l'approvisionnement des programmes de traitement n'est pas garantie. Les risques de ruptures de stocks sont fréquents, ce qui peut conduire les patients à interrompre leur traitement et aggraver ainsi leurs résistances. Ces problèmes d'approvisionnement en médicaments s'expliquent

² WHO, *Global tuberculosis control*, 2010.

par plusieurs facteurs : faible anticipation des besoins, nombre limité de fabricants de médicaments ou de principes actifs, interruption partielle ou définitive de production, longs délais d'approvisionnement, contraintes logistiques (comme des durées limitées de conservation et nécessité de maintien de chaînes de froid).

Le **nombre limité de fabricants** de principes actifs ou de produits finis (médicaments) est la principale cause des problèmes d'approvisionnement en médicaments. Certains médicaments (notamment la terizidone, le prothionamide, la clofazimine, et la capreomicyne) ne sont produits que par un seul fabricant de qualité reconnue, ce qui rend l'approvisionnement fluctuant. D'autres fabricants produisent ces médicaments, mais ils ne détiennent pas de garantie de qualité délivrée par l'OMS ou toute autre autorité de régulation reconnue au niveau international. La production de principes actifs, nécessaire dans la fabrication finale de produits finis (pilule, injectable), est encore plus problématique. Pour certains médicaments, il n'existe qu'un seul fabricant de principes actifs validé au niveau international. De même pour les injectables, il en existe très peu ; la production de principes actifs pour les injectables nécessite en effet un processus compliqué de fabrication, qui demande d'être produit de façon stérile. Certaines sources de matières premières n'ont pas encore fourni de garanties de qualité permettant leur validation par l'OMS comme sources potentielles d'approvisionnement.

L'**anticipation des besoins de traitement** est particulièrement importante dans le cas des médicaments antituberculeux de deuxième intention puisque la majorité d'entre eux sont uniquement fabriqués sur commande. Les raisons : faible demande ou délais de conservation assez courts de certains médicaments. Or, le traitement des résistances est souvent unique à chaque patient puisqu'il repose sur son propre profil de résistance. Il est donc très difficile d'anticiper les besoins en médicaments et de connaître les quantités nécessaires pour la prise en charge des patients.



Les **délais de livraison** de certains médicaments sont parfois très longs, alors que leurs délais de conservation sont courts. Il faut compter en moyenne 54 semaines entre l'approbation du GLC et l'arrivée des médicaments dans le pays. Les causes de ces délais sont nombreuses : période de conservation limitée, problèmes d'enregistrement des produits, mécanismes internationaux complexes...

B. Des problèmes de qualité

Le Green Light Committee (GLC) et le Global Drug Facility (GDF) exigent que la qualité des produits soit évaluée par le programme de préqualification de l'OMS, lequel assure leur fiabilité et efficacité, ou par une autorité de réglementation internationale reconnue. Un mécanisme interne à l'OMS (Expert Review Panel) permet de faire une évaluation bénéfice/risque et d'approuver pour une période de un an maximum des médicaments qui ont été soumis à l'OMS mais qui ne sont pas encore préqualifiés. Parmi les antituberculeux de deuxième intention, un nombre restreint d'entre eux sont préqualifiés. La plupart sont produits dans des pays avec une forte prévalence de tuberculose. Comme les raisons motivant le choix des sources d'approvisionnement sont très souvent des considérations liées au prix plus qu'à la qualité, les pays courent ainsi le risque d'acheter des médicaments de moindre qualité à meilleur marché.

Le **nombre restreint de fabricants de principes actifs validés** limite la production des produits finis (médicaments) de qualité. Pour de nombreux médicaments, seule une compagnie fabriquant le principe actif est validée par l'OMS ou une autre autorité de régulation reconnue au niveau international. Lorsqu'il y a un problème avec un de ces producteurs, ce fut récemment le cas avec la kanamycine, cela peut créer des problèmes de production.

De **nombreuses compagnies ne cherchent pas à garantir la qualité de leurs produits**. C'est le cas de plusieurs firmes russes, indiennes ou chinoises. Elles n'apparaissent pas sur la liste des sources d'approvisionnement en attente de validation de l'OMS. En fait, ces compagnies sont plus intéressées à continuer de produire uniquement pour leurs marchés nationaux, qui sont plus rentables que les gains potentiellement générés par l'entrée dans le système international de l'OMS.

C. Des coûts élevés

En dehors des prix compétitifs obtenus par le Green Light Committee (GLC), la plupart des médicaments contre la tuberculose résistante demeurent très chers. Le manque de concurrence entre les différents fabricants en est la principale raison, que ce soit pour les producteurs de produits finis (médicaments) ou ceux de principes actifs. Une autre raison est due au marché relativement restreint représenté par le GLC (et dans le monde en général), ce qui n'offre pas aux fabricants la perspective de fabriquer à grande échelle.

Le prix des traitements varie considérablement en fonction du profil de résistance des patients. Avec des médicaments assurés par le GLC, le traitement d'un patient coûte entre 1500 US dollars et 9000 US dollars pendant 18 à 24 mois ; la moyenne est de 3000 à 4000 US dollars. Pour les médicaments achetés en dehors du GLC, les prix sont encore plus élevés. La différence avec les traitements de première ligne est énorme ; le prix est de 19 dollars par patient pour 6 mois de traitement.

A quelques exceptions près, les prix élevés ne sont pas nécessairement liés aux brevets. La plupart des médicaments contre la tuberculose résistante sont anciens et ne sont plus protégés par des brevets depuis longtemps. La moxifloxacine est une exception, le monopole de Bayer ayant maintenu des prix élevés.

Le prix de certains médicaments a considérablement augmenté, même pour les médicaments destinés aux programmes de traitement approuvés par le GLC. Par exemple, les prix de l'amikacine, la kanamycine, la cycloserine et la capreomycine ont tous augmenté de manière conséquente au cours des dernières années.

Médicaments	Prix pratiqués par le GLC en US \$ / unité		Différence en % entre 2001 et 2011
	Juillet 2001	Avril 2011 (prix le plus bas)	
Amikacine 500mg	0.11	1.06	+864%
Kanamycine 1g	0.36	2.58	+617%
Cycloserine 250mg	0.14	0.59	+321%
Capreomycine 1gr	1.02	4.00	+292%
Ethionamide 250mg	0.10	0.09	Stable
Ofloxacin 200 mg	0.33	0.06	Diminution
PAS 4 g sachet	1.51	1.57	Stable
Prothionamide 250mg	0.10	0.14	Stable

Cette hausse des prix s'explique – notamment pour la capreomycine et la cycloserine – par le fait que la compagnie Eli Lilly a interrompu sa production, et mis ainsi un terme aux prix préférentiels accordés par le GLC. Depuis 2003, elle a entamé un processus de transfert de technologies à des compagnies génériques, et ceux qui les produisent aujourd'hui les vendent à des prix beaucoup plus élevés.

Prix du marché hors GLC. La majorité des patients traités dans le monde reçoivent des médicaments qui ne passent pas par les canaux d'approvisionnement du GLC. Les prix pratiqués sont beaucoup plus élevés. Par exemple, six mois d'injections de capreomycine peut coûter jusqu'à 14 000 dollars par patient.

La recherche sur les médicaments : quoi de neuf ?

Seulement quatre nouveaux médicaments au stade initial de développement (PNU-100480/Pfizer; SQ109/Sequella; AZD5847/Astra Zeneca; PA-824/TB Alliance), et deux en stade final de développement (TMC 207/Tibotec, OPC67683/by Otsuka) devraient bientôt être mis sur le marché. Des études sont actuellement en cours pour déterminer comment intégrer ces deux nouveaux médicaments dans les régimes antituberculeux de deuxième ligne. Leur introduction pourrait permettre une diminution estimée entre 6 à 12 mois de la durée totale du traitement (18 à 24 mois).

En attendant leur mise sur le marché, il est urgent de permettre aux patients en échec de traitement et à ceux atteints d'une forme ultra-résistante de tuberculose – pour qui les traitements existants sont inefficaces – de pouvoir en bénéficier le plus rapidement. Il s'agit d'en favoriser l' « usage compassionnel » avant leur mise sur le marché officielle, et d'accélérer ainsi la mise en place d'un cadre législatif pour autoriser l'administration précoce de ces médicaments.

MSF, acteur majeur de la lutte contre la tuberculose au Cambodge

Au Cambodge, au bord du Mékong, Médecins Sans Frontières (MSF) s'emploie à améliorer la prise en charge de la tuberculose à l'hôpital provincial de Kampong Cham et à pallier les insuffisances du système de santé national, qui connaît des difficultés pour gérer efficacement la forte prévalence de cette maladie dans la région.



Les équipes MSF et le personnel médical du ministère de la santé partagent leur opinion sur la progression du traitement des patients, durant la ronde hebdomadaire dans le service dédié à la tuberculose.

En 2009, MSF a mis en place une unité de la prise en charge de la tuberculose et offert une aide technique au laboratoire de l'hôpital provincial de Kampong Cham, ville de province située à un peu plus de 100 kilomètres au nord-est de la capitale Phnom Penh. Depuis cette date, MSF renforce les capacités de diagnostic et de traitement de l'hôpital grâce à l'envoi de personnel, de matériel et de médicaments, mais aussi à la formation du personnel local. L'hôpital a observé de fortes améliorations au dernier trimestre 2010, avec une augmentation du taux de dépistage des cas de tuberculose de 25%. Actuellement, l'équipe de Kampong Cham reçoit 120 patients par semaine, dont environ un tiers de nouveaux cas.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 64% des Cambodgiens sont porteurs du bacille de Koch (responsable de la tuberculose). De plus, avec une prévalence atteignant 0,69%, le Cambodge fait partie des 22 pays les plus gravement touchés par la maladie. La tuberculose est une infection opportuniste (qui profite d'un système immunitaire affaibli) qui se transmet généralement par voie aérienne. Malnutrition, VIH ou encore des mauvaises conditions de vie et d'hygiène favorisent l'exposition à la maladie.

Des défaillances dans le système de soins

Le Dr Adrien Marteau, médecin MSF, travaille dans le service de soins antituberculeux de l'hôpital provincial de Kampong Cham. Il rapporte la triste histoire d'une patiente, victime du manque de moyens et des insuffisances du système de santé cambodgien en matière de traitement de la tuberculose. Après deux longs traitements antituberculeux successifs et inefficaces dans un centre de santé, cette jeune patiente de 21 ans a finalement été transférée, plus d'un an et demi après son diagnostic initial, dans le service de MSF où les équipes ont diagnostiqué une tuberculose multi-résistante. Mais la prise en charge, trop tardive, n'a malheureusement pas pu sauver la jeune patiente. « Si nous en sommes là aujourd'hui, c'est parce que le système de santé est défaillant. Cette patiente n'a pas été transférée à temps car il y a un problème d'accès à des soins de qualité et à des diagnostics appropriés » constate la Dr Marteau.

Un problème aggravé par la pauvreté

Les problèmes de tuberculose au Cambodge sont amplifiés par la pauvreté. Selon les dernières estimations de la Banque mondiale (2008), plus de 30% des Cambodgiens vivent sous le seuil de pauvreté. Beaucoup ne peuvent pas consulter de

médecin lorsqu'ils sont malades et ne se rendent à l'hôpital que lorsque leur état de santé s'est considérablement détérioré. « *La tuberculose est une maladie qui touche des dizaines de milliers de personnes au Cambodge. Les malades ne peuvent plus aller à l'école ou au travail. Avec un taux de pauvreté très élevé, il est facile d'imaginer l'impact de la maladie sur le pays. Ce problème est l'un des plus gros défis en matière de santé publique cambodgienne aujourd'hui* » explique Emmanuel Lavieuville, chef de mission MSF au Cambodge.

Le paradoxe des enfants : plus vulnérables, moins diagnostiqués

Les jeunes enfants, du fait d'un système immunitaire encore faible, sont particulièrement vulnérable à la tuberculose. Cependant, en raison de leur incapacité à expectorer et donc à produire des échantillons pour les analyses, le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant est plus compliqué à établir. Car, s'ils réussissent à produire le crachat nécessaire au test en laboratoire, les échantillons obtenus ont des concentrations de bacilles de Koch beaucoup plus faibles que ceux d'un adulte. Les médecins doivent donc utiliser des méthodes de diagnostic plus longues, qui retardent d'autant le début du traitement ; ce qui explique un taux de mortalité élevé. Il est donc urgent de développer un diagnostic de la tuberculose pour les enfants au Cambodge, mais aussi dans d'autres régions défavorisées dans le monde.

En février, une conseillère médicale spécialisée dans le diagnostic de la tuberculose pédiatrique s'est rendue sur le terrain pour former les équipes MSF, ainsi que le personnel du ministère de la Santé de l'hôpital, aux dernières techniques de dépistage. « *En visitant quelques unités de l'hôpital, il apparaît clairement que nous ne sommes pas capables d'identifier des cas de tuberculose infantile. Au fur et à mesure de l'avancée du programme, l'équipe devrait se familiariser avec ces cas et le nombre d'enfants diagnostiqués et soignés ici devrait augmenter* » explique Marianne Gale.

Des projets pour le futur

La tuberculose restera probablement un défi majeur pour le système de santé du pays pendant encore plusieurs années. Néanmoins, grâce aux efforts constants de MSF pour lutter contre la maladie dans les zones rurales et grâce à la formation du personnel du ministère de la Santé aux soins de qualité, MSF espère que

le programme aidera au développement de nouvelles approches et à la création de nouveaux outils de diagnostic et de traitement. En parallèle, dans les années à venir, le système de santé cambodgien pourrait se développer et être en mesure de gérer efficacement la prise en charge de la tuberculose grâce à un engagement plus important des bailleurs de fonds internationaux.

Emmanuel Lavieuville ajoute : « *le Cambodge fait partie des pays de la région qui ont énormément de besoins. Le plus important est de contribuer à la recherche de stratégies et d'outils adaptés. Les patients tuberculeux ont grandement besoin d'outils de diagnostic plus efficaces alors que ceux que nous avons à notre disposition aujourd'hui sont obsolètes et compliqués.* »

MSF se dotera prochainement d'équipements permettant un dépistage plus efficace, le GeneXpert et continuera de développer ses activités dans l'hôpital provincial de Kampong Cham.



Dépistage de la tuberculose par culture de crachat

MSF travaille auprès des populations cambodgiennes depuis 1979 et, encore récemment, se concentrait essentiellement sur le traitement du VIH/sida dans plusieurs régions du pays. MSF a progressivement transféré la plupart de ses programmes de prise en charge du VIH au ministère de la Santé et privilégie désormais la lutte contre la tuberculose.