

De nouveaux outils contre la tuberculose

Diagnostic, traitement, vaccin... Les avancées scientifiques contre cette maladie infectieuse se multiplient

C'est dans les couloirs feutrés du Forum de Davos que le directeur de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), Tedros Adhanom Ghebreyesus, a annoncé, le 17 janvier, la création d'un conseil d'accélération pour les vaccins antituberculeux. Son espoir est de trouver, cent ans après le vaccin BCG, un nouvel outil dans la prévention contre la tuberculose. Diagnostic, traitement, vaccin : les résultats d'essais scientifiques se multiplient depuis quelques mois et laissent espérer des avancées majeures contre cette maladie infectieuse, la plus meurtrière après le Covid-19.

Car les chiffres ont de quoi inquiéter. Le nombre de cas de tuberculose augmente dans le monde pour la première fois depuis vingt ans. Environ 10,6 millions de personnes ont développé la maladie en 2021, soit une augmentation de 4,5 % par rapport à l'année précédente, selon le rapport de l'OMS paru en octobre 2022. Dans le même temps, le nombre de personnes bénéficiant d'un diagnostic microbiologique a diminué (6,4 millions en 2021, contre 7,1 millions en 2019) à cause de la mobilisation des systèmes de santé contre le Covid-19 au détriment des patients tuberculeux. En conséquence, moins de personnes ont pu bénéficier d'un traitement approprié, notamment contre les souches bactériennes résistantes aux principaux antibiotiques utilisés dans la lutte contre la maladie. En 2021, 1,6 million de person-

nes sont mortes de la tuberculose, contre 1,4 million en 2019.

Pour autant, l'heure est aussi à l'optimisme. « C'est la première fois dans ma carrière que j'ai le sentiment qu'au cours de cette décennie nous pourrions apporter un réel changement à la tuberculose », s'est enthousiasmé, à Davos, Jeremy Farrar. Actuel directeur du Wellcome Trust, le principal financeur privé de la recherche médicale au Royaume-Uni, il rejoindra l'OMS au cours du deuxième trimestre 2023 pour diriger la division scientifique de l'institution.

Depuis un siècle, c'est un vaccin français, le BCG (pour « Bacille de Calmette et Guérin ») qui est utilisé pour lutter contre la maladie. Son taux de couverture est le plus élevé pour un vaccin, avec 88 % de la population mondiale l'ayant reçu en 2019. Seul problème, son efficacité contre les formes graves est estimée entre 60 % et 80 % chez les enfants, mais diminue avec l'âge. Or, c'est à l'âge adulte qu'on est le plus infectieux. « Le BCG est insuffisant pour faire baisser le nombre de cas dans le monde, c'est pourquoi les scientifiques cherchent de nouveaux vaccins »,

Seul problème du BCG : son efficacité contre les formes graves diminue avec l'âge

explique Christian Lienhardt, spécialiste des maladies infectieuses et tropicales au laboratoire Trans-VIHMI, à l'Institut de recherche pour le développement (IRD).

Sur les seize candidats-vaccins en cours de développement, plusieurs essais ont déjà été lancés en Inde, en Espagne et dans plusieurs pays du continent africain. Celui développé par le laboratoire GSK, en particulier, est le plus avancé. L'essai mené entre 2014 et 2015 au Kenya, en Afrique du Sud et en Zambie a montré une efficacité de 54 % chez les adultes avec le maintien d'une protection sur trois ans. Le laboratoire a donné licence à la Fondation Gates pour mener un essai de phase 3 qui devrait commencer en 2023-2024 afin de mieux évaluer son efficacité. « Cette mobilisation est très encourageante, ça a redynamisé le milieu de la recherche », souligne Christian Lienhardt.

Sur le front des traitements, des pas de géant ont été faits depuis 2012, avec l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA), l'agence américaine des denrées alimentaires et des médicaments) de la bédaquiline, une nouvelle molécule très efficace contre les formes multirésistantes de la tuberculose qui représentent 450 000 nouveaux cas par an. L'ONG Médecins sans frontières (MSF) mène depuis 2017 un vaste essai clinique en Afrique du Sud, en Biélorussie et en Ouzbékistan pour évaluer la sécurité et l'efficacité de trois combinaisons différentes d'antibiotiques. Les résul-

tats de cet essai TB-Practecal, publiés le 22 décembre 2022, sont extrêmement encourageants.

Premier exploit, la durée de traitement est passée de deux ans, avec l'ancien traitement recommandé par l'OMS, à seulement six mois avec ces nouveaux produits. Ensuite, l'efficacité : l'alliance de bédaquiline, prétémanide, linézolide et moxifloxacine (BPaLM) a permis de guérir 89 % des patients ainsi traités, contre 52 % pour la cohorte utilisant des traitements standards. Enfin, les effets secondaires, connus pour être particulièrement éprouvants avec l'ancienne version, allant jusqu'à la surdité et des atteintes hépatiques, ont été fortement réduits (20 % contre 60 %).

Besoins de financements

« Ces traitements sont presque magiques : sans injection, très courts et très sûrs. Mais d'autres essais sont menés dans d'autres pays, on espère avoir des résultats complémentaires », s'enthousiasme Cathy Hewison, coordinatrice du groupe d'experts sur la tuberculose pour MSF. Les résultats de l'essai End-TB, qui teste actuellement cinq autres combinaisons d'antibiotiques dans huit pays, sont attendus cette année. « Il y a encore beaucoup de choses à faire pour les enfants », tempère de son côté Ilaria Motta, investigatrice dans ces essais cliniques. En effet, enfants et femmes enceintes ne sont pas recrutés dans les expérimentations pour raisons éthiques. Par ailleurs, « ces médica-

« Ces traitements sont presque magiques : sans injection, très courts et très sûrs »

CATHY HEWISON
coordinatrice
du groupe d'experts sur
la tuberculose pour MSF

ments existent, on sait qu'ils sont efficaces, mais encore faut-il que les gens se fassent diagnostiquer », rappelle la médecin.

L'OMS estime que près d'un quart de la population mondiale est infecté par la bactérie responsable de la tuberculose. Mais seulement 10 % de ces personnes développent la maladie, la plupart du temps en raison d'une immunodépression, comme les personnes atteintes du VIH, ou ayant de mauvaises conditions de vie (dénutrition, tabagisme, diabète).

C'est pourquoi de premiers résultats publiés dans *Nature* le 14 décembre 2022 par une équipe franco-colombienne grâce à une nouvelle méthode de prélèvement suscitent de l'enthousiasme. Les chercheurs n'ont pas visé, comme cela se fait habituellement, les traces de la bactérie elle-même dans les crachats des patients, particulièrement difficiles à obtenir chez les enfants. Ils se sont concentrés sur des molécules

produites spécifiquement par cette bactérie (sucres, protéines, lipides) et décelables dans l'air exhalé par les malades, dans ce qu'on appelle le condensat d'air exhalé, recueilli sur une paroi froide dans sa forme liquide. « L'étude a été menée sur 46 patients et n'est pas encore transposable à grande échelle, mais d'autres essais sont en cours, notamment au Bangladesh », explique Jérôme Nigou, directeur de recherche au CNRS et auteur de l'étude.

Cette émulation scientifique doit désormais être entretenue financièrement. Un milliard de dollars (920 millions d'euros) ont été alloués à la recherche contre la maladie en 2021. « C'est un montant scandaleusement faible quand on pense aux centaines de milliards de dollars qui ont été dépensés contre le Covid-19 », a insisté, à Davos, Peter Sands, directeur exécutif du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme. Selon lui, « l'un des moyens les plus pratiques et économiquement efficaces de mieux préparer le monde aux futures pandémies serait justement de renforcer la lutte contre la tuberculose ». « Ce qu'il se passe en ce moment est très prometteur, mais les problèmes d'accès aux diagnostics, traitements et vaccins sont des questions politiques », ajoute Christian Lienhardt. La question est de savoir si la communauté internationale est prête à faire des efforts pour éliminer la tuberculose, y compris dans les pays à faibles revenus. ■

DELPHINE ROUCAUTE