



Com- muniqué

13 novembre 2023

Quand les (nouveaux) médicaments ne fonctionnent pas : évolution de la tuberculose pharmacorésistante

Le Mozambique est confronté à une épidémie alarmante de tuberculose pharmacorésistante. Une nouvelle étude publiée dans la revue *Lancet Infectious Diseases* révèle une menace urgente pour la santé publique



Pour Thierry Wirth, directeur d'études et chargé de mission Relations Internationales à l'EPHE - PSL, l'étude des clusters circulant est essentielle pour mesurer la vitesse d'adaptation des souches aux nouvelles molécules thérapeutiques.

Avec l'une des incidences de tuberculose les plus élevées de la région africaine (368 cas / 100 000 habitants), **le Mozambique est particulièrement touché par l'épidémie de tuberculose.**

Le succès d'un nouveau traitement menacé

Un diagnostic et un traitement efficaces des patients atteints de tuberculose multirésistante sont essentiels à la lutte contre la tuberculose. Au Mozambique et dans d'autres pays africains, l'OMS a préconisé l'utilisation à l'échelle nationale du test Xpert MTB/RIF Ultra comme test de diagnostic de première ligne pour la tuberculose multirésistante afin de guider son traitement rapide. Récemment, l'OMS a recommandé un nouveau traitement oral de 6 mois (BPaLM) composé de bédaquiline (BDQ), de prétémanide (Pa) et de linézolide (LZD) plus moxifloxacine (en l'absence de résistance aux fluoroquinolones [FQ]) pour le traitement des patients atteints de tuberculose multirésistante. Bien que ce régime soit très prometteur, **l'émergence de la résistance aux FQ et/ou BDQ décrite récemment menacera le succès et la longévité du régime.**

Un niveau élevé de résistance aux médicaments

Dans cette étude, dirigée par des scientifiques du Centre de recherche Borstel, de l'Institut national de la santé du Mozambique et de l'EPHE - PSL, les chercheurs ont utilisé **une technologie de séquençage génomique de pointe** sur un ensemble de souches de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) résistantes à la rifampicine (RR) soumises au Laboratoire national de référence pour la tuberculose à Maputo entre 2015-2021 afin d'**étudier la transmission et l'évolution des souches de Mtb résistantes aux médicaments** au fil du temps. Il a été constaté que plus de 20 % des souches de Mtb MDR au Mozambique présentent déjà une résistance aux FQ et sont classées comme pré-extensivement résistantes aux médicaments (pré-XDR). En outre, la résistance aux BDQ augmente régulièrement, passant de 3 % en 2016 à 14 % en 2021 parmi les souches de Mtb MDR/RR. Les données indiquent également un taux élevé de transmission récente, en particulier de souches de Mtb présentant des niveaux élevés de résistance aux médicaments, telles que les souches pré-XDR ou XDR.

*«L'évolution rapide de la résistance et la transmission efficace de souches de *M. tuberculosis* hautement résistantes représentent une menace majeure pour le contrôle de la tuberculose au Mozambique et dans les régions voisines»,* déclare le professeur Niemann, coordinateur de l'étude au Centre de recherche de Borstel et chercheur principal au Leibniz Science Campus EvoLUNG, au Cluster d'excellence «Precision Medicine in Chronic Inflammation» (PMI) et au Centre allemand de recherche sur les infections (DZIF).

EPHE – PSL

Fondée en 1868, l'École Pratique des Hautes Études occupe une place singulière dans le paysage de l'enseignement supérieur et de la recherche français. Elle se démarque par son très haut niveau d'érudition et sa pédagogie de formation à la recherche par la pratique de la recherche.

3 sections

Sciences de la vie
et de la terre

Sciences historiques
et philologiques

Sciences religieuses

4 Instituts

tournés vers la société civile

230

enseignants-chercheurs

2 000

étudiants et auditeurs
dont 630 doctorants

150 personnels
administratifs
et de recherche

46 laboratoires

Une propagation transfrontalière de la résistance

La propagation de souches de Mtb présentant une mutation particulière de résistance à la rifampicine (I491F), qui n'a pas été détectée par le Xpert MTB/RIF Ultra et les tests de sonde de ligne disponibles dans le commerce, est tout aussi inquiétante. Une grande partie des souches I491F présentent une résistance supplémentaire à la BDQ, voire des résistances combinées à la BDQ et à la FQ, et représentent donc plus de 50 % des souches de Mtb XDR dans la population étudiée. La comparaison avec les souches d'Afrique du Sud et d'Eswatini confirme la propagation transfrontalière des souches I491F, une découverte qui doit être étudiée de toute urgence. *«D'après les analyses phylogénétiques bayésiennes et une calibration de l'horloge moléculaire, il apparaît que ces clusters circulants sont relativement récents, l'ancêtre commun du cluster le plus ancien a été daté autour de 2000, pour le cluster le plus récent autour de 2010. Ces informations sont importantes car elles permettent de mesurer la vitesse d'adaptation des souches aux nouvelles molécules thérapeutiques ainsi que la durée d'exposition des populations humaines en l'absence de diagnostic efficace»*, a déclaré le Professeur Thierry Wirth, directeur d'études à l'EPHE - PSL et récipiendaire d'une Chaire Leibniz au Leibniz Lung Center de Borstel, en Allemagne.

Un défi pour la lutte contre la tuberculose

Dans un contexte plus général, l'étude soulève des points fondamentaux concernant le développement et l'introduction de nouveaux agents ou régimes antituberculeux. En l'absence de diagnostics efficaces et de traduction directe des résultats en décisions cliniques et en schémas thérapeutiques adaptés à la résistance, **il existe un risque élevé de développement rapide de la résistance, ce qui rendrait les nouveaux médicaments inefficaces dans un court laps de temps**. L'étude remet également en question le rôle des tests moléculaires rapides tels que Xpert MTB/RIF dans les régions où la prévalence des souches «échappant au diagnostic» est élevée. La transmission incontrôlée de souches MDR Mtb au Mozambique et dans d'autres régions d'Afrique représente un énorme défi pour la lutte contre la tuberculose au XXI^e siècle et souligne l'**importance d'un diagnostic et d'une surveillance efficace de la tuberculose**, basés sur des méthodes moléculaires complètes telles que les technologies de séquençage.



Laboratoire de Mycobactériologie de l'Institut National de Santé à Marracuene au Mozambique. Sur la gauche, on peut noter la présence de deux systèmes de séquençage iSeq 100 qui permettent le séquençage de nouvelle génération des génomes des souches de Mycobacterium tuberculosis collectés à partir des patients africains

Publication :

Emergence of bedaquiline resistant tuberculosis and of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains with rpoB Ile491Phe mutation not detected by Xpert MTB/RIF in Mozambique: a retrospective observational study.

Barilar et al., The Lancet Infectious Diseases;
DOI: S1473-3099(23)00498-X

Contact scientifique :

Thierry Wirth,
Directeur d'études et chargé de mission
Relations Internationales à l'EPHE - PSL
thierry.wirth@ephe.psl.eu

Contact presse :

Emilie Naouri, Directrice de Communication
emilie.naouri@ephe.psl.eu