

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une Foi



FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE DU MALI

Année 2008-2009

Thèse N° ____/

THESE

DEFIS DE LA PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE DES PERSONNES
VIVANT AVEC LE VIH ET LE SIDA
AU MALI

Présentée et soutenue le 02/12/2009
devant la **Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie.**

Par
MADemoiselle TSITSOL MEKE Alice Ninon
Pour obtenir le grade de **Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)**

JURY

PRESIDENT : Pr. Elimane MARIKO

MEMBRES : Pr. Soukalo DAO

Dr. Ousmane HOITA

DIRECTEUR : Pr. Amadou DIALLO

DEDICACES**A Dieu Tout Puissant :**

Seigneur, les grâces dont tu m'as toujours couvert sont innombrables. La réalisation de ce travail a été possible par toi seul qui me fortifie. Sans toi je n'aurai jamais pu tenir le coup, aussi bien durant mes années d'étude que pendant la réalisation de ce travail. Je voudrai profiter de cette occasion pour te témoigner ma gratitude, mais aussi te demander humblement pardon pour mes infidélités à ton égard que je sais nombreuses et malgré lesquelles tu as gardé ton regard et ta main sur moi. Je te rends grâce père très saint d'avoir béni mes parents afin que chaque jour ils surviennent à mes besoins. Je n'ai manqué de rien et ce, grâce à toi. Chaque jour qui passe est une occasion de te dire merci. Ce travail t'est entièrement dédié.

A mon cher père, Dr TSITSOL MEKE Louis-Philippe :

Papa, tu es sans doute pour moi le meilleur. Exemple de courage, de perspicacité, de loyauté, de témérité, aucun vocabulaire ne pourrait exprimer ce que tu représentes pour moi. Tu as toujours été présent à mes côtés pour me soutenir, et parmi les Hommes, tu es celui là qui n'a jamais failli à mon endroit. Les valeurs du travail et de courage que tu nous as apprises m'ont accompagnée et m'ont permis de réaliser ce travail. Ces quelques lignes ne suffiraient pas pour t'exprimer ma gratitude pour avoir cru en moi, pour tous les sacrifices consentis pour me permettre de vivre à l'abri du besoin, pour l'éducation reçue et les valeurs morales. Pardon pour toutes les fois où j'ai eu à te faire de la peine ; c'était certainement involontaire. Tu es le premier à m'avoir donné précocement le goût de la science, et j'ai voulu suivre tes pas. Ce travail est le tien et je souhaite qu'il comble tes attentes, aussi je tâcherai d'être à la hauteur de tes espérances. Je t'aime

A ma chère mère, TSITSOL Anne-Marie :

Maman, tu es unique et je t'aime profondément. Ton dévouement sans faille pour chacun de nous, est remarquable. Je ne trouve pas de mots qui sauraient te dire ma gratitude pour n'avoir ménagé aucun effort pour ma réussite. Tu t'es privée de tant de choses et de plaisirs pour que je ne manque de rien. Je resterai fidèle aux valeurs que tu ne cesses de nous inculquer. Pardonne moi pour toutes les fois où j'ai eu à te causer du tort. Ce travail est le tien et j'espère qu'il fera ta fierté. Trouve en ce travail l'expression de mon infinie reconnaissance

A mes frères et sœurs Serge TSITSOL, Josiane TSITSOL, Laure TSITSOL, Carine OKOUAND, Yves TSITSOL, Roland EBA, Herve TSITSOL,

Que de bons moments passés ensemble dans la chaleur familiale et l'insouciance de l'enfance !mais hélas il a fallu que nous allions dans des horizons divers pour continuer nos études. Vous m'avez tellement manqué! Les mots ne suffiraient pas à vous témoigner mon amour et ma reconnaissance parce que sans votre soutien je n'y serai jamais arrivée. Pour notre force, restons fidèles aux valeurs de la famille et à toutes les valeurs morales que Papa et Maman ne cessent de nous inculquer. Ce travail est aussi le vôtre. Je vous aime tous et chacun en particulier. Ce travail est j'en suis certaine le début d'une longue série. Que le Tout Puissant vous protège et continue de vous combler de ses grâces multiples.

A mes neveux et nièces

AYINA TSITSOL M., KASIA KAKOUAND M.-Kiara, TCHIDIMBO Betty, TCHIDIMBO Louis-Philippe, TSITSOL Ayrton, TSITSOL Shaya, TSITSOL BABAGNAC Raymond C. : Penser à vous m'a souvent donné le courage. Merci pour la pureté de votre amour et la joie dont vous me comblez.

A mes cousins et cousines : Maurice KAGOUME, Alban NZIE, Joel EBA, Mireille NGONO MPALLA, NGONO Anastasie, MBILLA Marlyse, NANGA Caroline NGONO, vous êtes plus que des cousins pour moi, vous êtes mes frères et soeurs. Nous avons grandi ensemble et avons partagé joies et peines. Ensemble savourons ces moments de joie et n'oublions pas que l'union fait la force. Je vous aime.

A ma grand-mère NGONO Françoise et ma tante NGOLI Julienne merci pour votre tendresse, merci d'avoir à chacun de nos passage au village pris grand soin de nous, et pour la peine que vous vous êtes toujours donnée en faisant les paquetages. Que ce travail vous comble de fierté.

A mes feux oncles et grand-mère, MEKE MEKE Richard, WAYE Elias, OFOUELE Bernadette : merci pour votre attention. Que ce travail, là où vous vous trouvez vous honore. Et surtout que vos âmes reposent en paix dans la maison du Christ.

Mention spéciale à MEKE MEKE Richard : ton grand cœur, et ton sens pointu dans la gestion des hommes seront toujours un exemple pour moi.

A mon oncle ABADA Georges, affectueusement appelé tonton Petit : pour toutes la peine que tu t'es toujours donnée pour moi, infiniment merci.

A toutes les familles frappées par le VIH : Dieu seul sait combien elles sont nombreuses de par le monde. Ne laissons pas ce « petit » virus détruire l'équilibre familial. Restons solidaires, et ensemble, nous vaincrons. Puisse ce travail vous donner une lueur d'espoir car « la lutte continue ».

REMERCIEMENTS

Au CAMEROUN : Berceau de nos ancêtres, ma chère patrie, ma terre chérie, pays que j'aime tant.

Au Président de la République du Cameroun, son Excellence Paul BIYA, chef des Armées.

Au Ministre de la Défense, Rémi ZE MEKA : infiniment mer

Au chef d'Etat Major des Armées, Général de division René Claude MEKA.

Au chef d'Etat Major de l'Armée de Terre, Général de Division NKOA ATENGA Camille: profonde gratitude.

Au commandant des Ecoles et Centres d'instruction Inter Armées, Général de division MPAY Jean-Phillipe.

Au commandant de l'Ecole Militaire Inter Armée, Colonel ETOUNDI BLAISE

A la 31ème promotion (PAIX ET MODERNITE) et à la 32ème promotion (ARMEE ET NATION) de l'Ecole militaire Inter Armée du Cameroun : merci

A mes deuxièmes patries :

- Le MALI : Terre d'accueil et d'hospitalité. Grâce à toi l'intégration africaine est une réalité. Les fruits de mon passage dans ce pays seront à jamais gravés en moi

- La COTE D'IVOIRE : je n'oublierai jamais mon séjour en terre Ivoirienne. Merci pour le Baccalauréat que tu m'as donné.

A tous mes maîtres depuis la maternelle : Pour la qualité des enseignements qui m'ont ont été prodigués et Particulièrement ceux de la FMPOS de Bamako pour l'humilité dont vous faites preuve au quotidien

A mes oncles et tantes, cousins et cousines : merci infiniment

A la famille WANJI :

Trouvez en ce travail l'expression de ma reconnaissance

Aux familles BIWOUELE, ABO, MENDOUNKA MBELLE, et ELOUNDOU : c'est un honneur que vous m'avez fait en me confiant vos enfants. Votre confiance en mon endroit me touche. Merci

A Sandrine AWALA : pour mes premiers pas à Bamako, j'ai eu un modèle à suivre : toi. Merci pour la chaleur avec laquelle tu m'as reçue, merci pour ton amour, trouve ici l'expression de ma reconnaissance, et puisse le Seigneur te conduire vers les sommets. « Tu es ma grande sœur à moi »

A Arlette KAPNANG, Sabine SOUNDJA, Marina Estelle MIAGUE, ABEGA Madelaine, Carine MONGUI, Manuela CHOUMIN, Yves WAMBA, Rico ASSANVO, Jean Daniel BENGONO, Chimène NGA AKOA : Dans la vie, nous avons la famille, mais aussi des ami(e)s avec qui nous passons beaucoup de temps et avec la valeur des relations tout change et on ne se voit plus comme des amis mais plutôt comme des frères. Vous êtes aujourd'hui mes frères et sœurs.

Mention spéciale à Arlette KAPNANG : Tu es un amour. Merci pour tout

A « ma sœur » Soumo Inna KONATE : j'espère que tu sais ce que tu représentes pour moi parce que ces quelques lignes ne suffiraient pas pour te le dire. La vie estudiantine ; Que de bons moments nous avons connus ! Merci pour ces années passées ensemble dans la paix et la joie. J'espère que les meilleures restent avenir.

Aux Dr Irene FANDJEU, Aissata MAIGA, Yolande NJOMGAN, à Armelle FONDJO, Larissa SIYOU: merci pour les moments passés ensembles. Vous êtes formidables.

A mes « belles » Awa COULIBALI, les sœurs TOURE (Oumou, Fatoumata, Agnan, Kadjidja), à Fatima Bougounta SANGARE, Meroh HABOUBAKAR GARBA, à Aicha KONATE, à Sonia AMA TCHOUTCHOUI. aux Dr Huguette NKANDJEU, Atikatou DJIBRILLA et Marlyse NGO-LISSOM: votre compagnie est agréable mais aussi instructive, merci pour tout ce que nous avons partagé. Vous êtes mes sœurs à moi. que Dieu aplanisse vos sentiers et vous comble de ses nombreuses bénédictions

Au Dr Dimitri BADANG : Havre de paix, tu as su par ton amour, ta loyauté, ton respect, être une vive source d'inspiration pour moi. Des mots ne suffiraient pas à te témoigner ma reconnaissance et mon affection. Trouve ici l'expression de mes sentiments renouvelés.

A Natacha MEBENGA, Estelle NGUESSAN, Annie FOTSO, Josiane TCHAMABEU, NINIFE Reine Mathieu : Avec vous au LYCATHO (Dabou-Côte d'ivoire), la séparation douloureuse avec ma famille a vite été apaisée. Vous êtes des personnes merveilleuses. Merci pour les moments inoubliables que nous avons partagés. Vous serez toujours présentes dans mon cœur.

A Moustapha DIAGNE : merci pour tout A mes filles et fils de Bamako, Nadia BIWOUELE, Pulchérie AMOUNA, Christelle ABO, Bertrand NZOUANGO, Patrick MINKALA : merci pour votre attachement. Je serais toujours là pour vous. Vous êtes mes petites sœurs et mes petits frères à moi.

A Samuel, Ulrich BIWOUELE, Didier BAHANAG, Gaston SAME, Eric BISIZI, Christian NAAH, YDO Yao, Mohamed THIAM: merci.

A son excellence MOUSSA-KEMBE Stanislas: trouve ici l'expression de ma reconnaissance

A Moise KOSSONOU et Messou KOABLAN : quel plaisir de vous avoir connus ! Je vous remercie pour les moments magnifiques que nous avons partagés. Trouvez en ce travail l'expression de mes amitiés renouvelées. Merci pour tout.

A mon papa chéri Ibrahima GON COULIBALY : Je pense et surtout j'espère que tu sais ce que tu es pour moi, parce que ces quelques lignes ne sauraient le résumer. Mes larmes tu les as essuyées, et lorsque je passais par le creux de la vague, tu trouvais les mots justes pour me reconforter et me redonner courage et « même quand ça ne va pas, ça va ». Ibrahim, merci pour ta présence que tu as manifestée d'une manière ou d'une autre même quand il n'était pas possible de se voir. Merci pour ton attention et tes nombreux conseils. Sache que tu comptes énormément pour moi. Trouve ici l'expression de ma reconnaissance et que Dieu te comble de ses grâces.

Aux Dr William TJEEGA, EPOK Thierry, Rodolphe, William (vida), Didier BELEK, Samuel KENFACK, votre compagnie est formatrice tant sur le plan social que professionnel. Merci pour tous les moments passés ensemble et surtout pour les compléments que vous avez apportés à ma pratique médicale. Que le Seigneur vous bénisse.

A Daniel OKIA, Stéphane AKA, Dramane BOARE, Nicolas TAPE, Sabine

AHIN, Jean-Luc TAPE, Jean-Marc SORHO, Rokaya DIOP : Les moments passés en votre compagnie ont été agréables, merci pour votre sympathie.

A SORHO Drissa : Ton amitié m'est précieuse tout comme toi, parce que tu es une personne formidable dotée d'un grand cœur. La vie est la meilleure des écoles. Je veux te dire ici merci pour tous ces enseignements à l'école de la vie. Sache que pour moi tu seras toujours une personne spéciale. Drissa, merci pour tout. Que le Seigneur te bénisse et te comble de ses nombreuses grâces, ta famille avec.

A Ibra, Pascal KIPRE, Patrick MISSODEY, José KOSSA, Bill CAMARA, Mohamed KEITA(GUYMBOY), Cherif HAIDARA , Baba Cherif, Baba MAIGA,

Salif DIA, MAC Gorel : merci pour votre sympathie et les moments agréables passés ensemble.

A mes voisines Sonia ABOUBAKAR, Lise KAMBA, Linda KAMSU, Anani NGOUADJIO, les filles MAIKANE : Baco-Djicoroni ACI, on s'en souviendra ! J'ai commencé avec des voisines, j'ai fini avec des petites sœurs. Que le Seigneur guide vos pas

Au « grain » : Moctar TOURE, Hamoudi, Hould BABI, Mossadek BALI, Alhoussemi GUINDO, Aba Maiga, Kardo SEK, Aisse SIDIBE, Dr Raïssa, Cheick DIABATE, Zacharia Toure : Les dimanches soir ! Merci à vous pour ces moments de gaieté.

A la promotion SO.SER.E, ma Promotion : Soumo I. KONATE, Dr NTYO NKOUMOU Arnaud, Dr Atikatou Djibrilla, Dr NGO-Lissom Marlyse, Mr. NYOBE John, Dr KAJEU Patrick, DAKAYI Claude, KUETCHE Patrick, Dr NDJOMO Irene, MOGUE Tidiane, DOMCHE Xavier, DIKONGUE Fred, WANDJI Serge, Dr TAMGA Denise, Dr TCHOUPA Micheline, Dr FOTSO Bertrand, Dr FOKAM Olive, Dr LOWE Yolande, Dr Mokedjie Pamela, TCHIENGUE Tchierry, ZE Jean-Philippe, Loic, Disso Carole, Fotso Serge : vous êtes une famille pour moi. Merci pour tout ce que nous avons partagé.

Mention spéciale à Arnaud NKOUMOU et Patrick KAJEU : merci infiniment pour votre disponibilité Aux autres promotions : L'union fait la force

A PINPINS Health Club (Résidence MARGOT) : L'oisiveté est un grand mal ; mais avec « PINPINS Health Club », bienvenu l'activité, bienvenue la détente, bienvenu le sport !

Nathalie CISSE, Ibrahim, Moussa, Dibi, Ismaël, Dico... courir avec vous a toujours été un plaisir : merci

A l'Association des élèves, étudiants et stagiaires camerounais au Mali : tu nous as permis tout au long de ces années de nous épanouir. Je te souhaite longue vie afin que tu serves aux générations futures.

Exercice difficile que celui de remercier tout le monde sans en oublier un. Je voudrais ici remercier tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenue toutes ces années et que je n'ai pas cités. Pardon et sachez que je vous porte dans mon cœur. Infiniment merci.

Hommages aux membres du jury

A notre Maître et président du jury : Pr ELIMANE Mariko

- **Professeur de pharmacologie à la faculté de médecine de pharmacie et d'odonto stomatologie**
- **Chargé de mission au ministère de la défense et des forces armées.**

Cher Maître,

C'est plus qu'un honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré votre emploi de temps oh combien chargé.

Permettez nous de vous adresser ici nos remerciements les plus sincères en témoignage de notre admiration pour votre grande générosité, votre simplicité, et votre amour pour la science en général.

A notre maître et juge : Pr Soukalo DAO.

- **Praticien hospitalier au SMIT**
- **Diplômé des maladies infectieuses et tropicales**
- **Maître de conférences**
- **Chercheur au programme NIAID/VIH/FMPOS sur le SIDA et la Tuberculose.**

Cher Maître,

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Pendant notre cycle, nous avons bénéficié de la richesse et de la densité de vos connaissances. Votre enseignement méthodique, pratique et concis sera toujours une référence pour nous.

Nous sommes fiers d'avoir été parmi vos étudiants. Nous avons été marqués et nous continuons de l'être par votre polyvalence, votre dynamisme et votre humilité. Trouvez ici cher Maître l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et juge : Dr Ousmane KOITA

- **Docteur en pharmacie et PhD,**
- **Maître assistant à la FMPOS,**
- **Directeur adjoint du centre de Recherche et de Formation sur le SIDA et la Tuberculose (NIAID/FMPOS),**
- **Chef de Laboratoire de biologie moléculaire appliquée,**
- **Chargé de cours de biologie moléculaire à la faculté des sciences techniques,**
- **Chargé de cours de Biologie animale à la faculté de médecine pharmacie et d odontostomatologie,**

Cher Maître,

Nous vous savons gré de l'insigne honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vos qualités d'Homme de science, votre esprit de recherche, votre simplicité et votre humanisme sont là quelques unes des qualités qui ont forcé notre admiration, et n'ont d'égal que votre passion pour le travail bien fait, la méthode et la précision.

Nous vous prions cher Maître d'accepter l'expression de notre déférente considération et notre sincère reconnaissance pour les heures sacrifiées à l'amélioration de ce travail.

A notre Maître et Directeur de thèse : Pr Amadou DIALLO

- **Professeur de biologie**
- **Ancien chef du département enseignement et recherche à la FMPOS**
- **Vice recteur de l'université de Bamako**

Cher Maître,

Nous n'avons pas de mots pour traduire nos sentiments. Plus qu'un Maître, vous représentez pour nous un père.

Vos qualités humaines, et surtout votre rigueur scientifique ont fait de vous un homme apprécié de tous à qui nous tenterons de ressembler.

Ces qualités couplées à votre modestie nous ont impressionnés.

Nous vous sommes reconnaissants pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail qui nous a permis de bénéficier de vos nombreuses expériences.

C'est du fond du cœur, que nous vous disons merci pour tout ce que vous avez fait pour nous.

ABREVIATIONS

| | |
|---------------|---|
| ABC | Abacavir |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ARN | Acide Ribonucléique |
| ARV | Antirétroviraux |
| ATCD | Antécédent |
| AZT | Zidovudine |
| CD4 | Cluster of Differentiation 4 |
| CDC | Center of Diseases Control |
| CERKES | Centre de Référence Kéné Dougou Solidarité |
| CESAC | Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil |
| CHU | Centre Hospitalier Universitaire |
| CMV | Cytomegalovirus |
| CNRS | Centre National de recherche scientifique |
| CV | Charge virale |
| D4T | Stavudine |
| DDC | Zalcitabine |
| DDI | Didanosine |
| EDS IV | Quatrième enquête démographique et de santé au Mali |
| ELISA | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay |
| ESTHER | Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau |
| FDA | Food and Drug Administration |
| Gp | Glycoprotéine |
| HCNLS | Haut Conseil National de Lutte Contre le Sida |
| HTLV | Human T-Cell Leukemia Virus |
| IDV | Indinavir |
| IMAARV | Initiative malienne d'accès aux antiretroviraux |
| INNTI | Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse |

| | |
|----------------|---|
| INRSP | Institut National de Recherche en Santé Publique |
| INSERM | Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale |
| INTI | Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse |
| IST | Infection sexuellement transmissible |
| KDA | kilodalton |
| LAV | Lymphadenopathy Associated Virus |
| LT | Lymphocyte T |
| NFS | Numération formule Sanguine |
| NVP | Névirapine |
| PVVIH | Personnes vivants avec le virus de l'immunodéficience humaine |
| RT | Rétrotranscriptase |
| SOLTHIS | Solidarité Thérapeutique et Initiatives Contre le Sida |
| USA | United States of America |
| 3TC | Lamivudine |
| % | Pourcentage |

| | |
|---|--------------|
| SOMMAIRE | Pages |
| LEXIQUE DES ABREVIATIONS ET DES SYMBOLES | 1 |
| INTRODUCTION | 2 |
| OBJECTIFS | 4 |
| GENERALITES | 5 |
| 1. Découverte de la maladie | 5 |
| 2. Découverte du virus | 5 |
| 3. Description du virus | 9 |
| 4. Mode d'infection des lymphocytes par le virus | 14 |
| 5. Réplication | 21 |
| 6. Description de la maladie | 23 |
| 6.1. Primo-infection | 23 |
| 6.2. Phase asymptomatique | 23 |
| 6.3. SIDA | 23 |
| METHODOLOGIE | 27 |
| RESULTATS | 28 |
| 1 Point sur la politique de prise en charge thérapeutique | 28 |
| 1.1. Test de dépistage sérologique | 31 |
| 1.2. Test psychologique | 34 |
| 1.3. Prise en charge des infections opportunistes et ARV37 | |

2. Point sur les facteurs liés à la biologie du virus au cours du traitement 44

3. Point sur les facteurs liés à l'observance 45

4. Facteurs nutritionnels 49

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS 51

CONCLUSION 54

RECOMMANDATION 56

Références Bibliographiques 58

Annexes 63

Serment d'Hippocrate 64

INTRODUCTION

Le SIDA est un défi majeur pour le système de santé mondial, crise extraordinaire par son caractère à la fois urgent (première cause de mortalité d'origine virale) et par son impact social et économique à long terme. Malgré les moyens financiers croissants et une implication politique de plus en plus large, l'épidémie continue à avancer plus vite que la riposte mondiale. Aucune région du monde n'est épargnée. L'épidémie reste dynamique et change de caractère au fur et à mesure que le virus explore de nouvelles modalités de transmission [1]. En 1981, les premiers cas de SIDA ont été diagnostiqués aux USA chez les homosexuels [2]. En 1985, le premier cas d'infection à VIH a été décrit au Mali à l'Hôpital Gabriel Touré.

Selon le rapport sur l'épidémie mondiale du SIDA 2007 (ONUSIDA 2007 et OMS), le nombre de personnes vivant avec le VIH/SIDA est de 33,2 millions dont 22,5 millions vivent en Afrique. Le continent africain qui ne contient que 10% de la population mondiale est le plus touché avec plus de 68% des cas. La majorité des malades sont des femmes. C'est aussi le continent qui a le moins de possibilités et de moyens thérapeutiques [60]. Toujours selon ce même rapport, on a noté 2,5 millions de nouvelles infections en 2007 et 2,1 millions de décès dus au VIH la même année.

On note des chiffres hallucinants :

- Une contamination toutes les six secondes [3]
- Plus de 6800 nouvelles infections chaque jour [3]
- Une personne meurt du VIH/SIDA toutes les onze secondes [3]
- Presque 5700 décès chaque jour [3]
- Diminution de 13 ans de l'espérance de vie en Afrique [1]
- La mortalité due au VIH/SIDA en Afrique est 20 fois plus élevée que dans les pays riches [1]
- Botswana et Swaziland : Prévalence record de 35% (espérance de vie effondrée à 35 ans) [1]

- Afrique de l'ouest : Prévalence moindre avec moins de 2% dans plusieurs pays [3]
- Femmes très exposées (13 infectées pour 10 hommes) : surtout les jeunes (45 femmes infectées pour 10 hommes au Kenya et au Mali) [1].

Au Mali, la prévalence des personnes infectées par le VIH/SIDA est de 1,3% selon l'enquête démographique et de santé (EDS IV) en 2006 [4].

La prise en charge des personnes vivant avec le VIH et le SIDA pose l'un des problèmes les plus complexes auxquels n'ont jamais été confrontés les agents de santé. Au début de la pandémie le SIDA était presque toujours mortel, de sorte que son diagnostic provoquait chez sa victime un choc moral et psychologique profond et durable. L'altération progressive de l'état physique qui en est la rançon inéluctable, sans compter la décrépitude neurologique et psychologique, en font un mal particulièrement effrayant. Les proches et les amis du malade, et même le personnel médical, ont parfois du mal à accepter son état et peuvent manifester à son égard une attitude de rejet et de condamnation morale.

L'avènement des molécules antirétrovirales au milieu des années quatre vingt sonne comme une lueur d'espoir dans la prise en charge de ce que les scientifiques ont vite qualifié de « Mal du siècle ».

La propagation de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), bien que mal maîtrisée de façon générale dans la population mondiale, connaît aujourd'hui de grands espoirs dans sa prise en charge [5]

Dans le présent travail, nous nous proposons donc d'essayer de faire le point à la lumière d'une littérature disponible, des connaissances des facteurs liés à la prise en charge des personnes vivant avec le VIH et le SIDA.

Nous nous sommes donc fixés pour objectifs:

OBJECTIF GENERAL

Faire le point des connaissances des facteurs liés à la prise en charge thérapeutique des malades adultes du VIH et du SIDA au Mali.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

1. identifier les facteurs institutionnels concourant à la prise en charge thérapeutique des malades adultes du VIH et du SIDA
2. faire le point des facteurs liés à la biologie du VIH au cours du traitement ARV.
3. faire le point des facteurs liés à l'observance au cours de la prise en charge par les ARV.
4. faire le point des facteurs nutritionnels liés aux patients

GENERALITES

1. Découverte de la maladie

Le SIDA (Syndrome d'Immunodéficience acquise) dû au VIH, a été identifié pour la première fois en 1981 aux Etats Unis d'Amérique [6]. A ce moment là, on ne parlait pas encore de SIDA pour décrire ce nouveau syndrome d'immunodéficience inexplicable: Il portait plusieurs noms, entre autre le «Gay Syndrome», car il fut initialement identifié chez des homosexuels [7].

Courant 1982, les médecins français commencent à se mobiliser avec l'apparition en France de cas similaires. A cette époque, un certain nombre de recherches avaient d'ores et déjà été entreprises au niveau mondial depuis la première description de cette maladie chez les homosexuels, observée par la suite chez des hémophiles transfusés. Ce qui laissait soupçonner que l'agent infectieux responsable était un virus [7].

2. Découverte du virus

En 1982, après avoir essayé en vain d'assimiler ce supposé virus à tous ceux connus jusqu'à lors, Willy Rozenbaum clinicien français travaillant alors à l'hôpital bichât est certain de se trouver devant un virus d'un tout nouveau genre [7]. Françoise Brun-Vezinet, qui travaille avec lui en tant que médecin-virologue lui propose alors de contacter les enseignants du cours de rétrovirologie qu'elle a suivi à l'institut Pasteur: Jean-Claude Chermann, avec lequel Françoise Barré-Sinoussi travaillait à l'époque comme chercheur INSERM, et Luc Montagnier. Leurs recherches au sein de l'unité d'Oncologie virale (Institut Pasteur – CNRS – INSERM) concernaient les relations rétrovirus-cancers. Luc Montagnier accepte d'aider Willy Rozenbaum et demande à Jean-Claude Chermann et à Françoise Barré-Sinoussi s'ils sont prêts à s'impliquer dans la recherche de l'agent responsable de cette maladie nouvellement identifiée. Comme ils disposaient alors d'un certain nombre de technologies pour travailler sur les rétrovirus et que certains de ces rétrovirus, chez le chat

notamment, étaient connus pour provoquer une immunodéficience, les deux scientifiques acceptent [7].

En janvier 1983, Willy Rozenbaum envoie la première biopsie ganglionnaire d'un patient atteint de « lymphadénopathie généralisée » c'est-à-dire au stade de « pré-Sida » (avant l'apparition d'une immunodéficience profonde), prélevée à l'hôpital Pitié Salpêtrière [7].

C'était ce que l'équipe pasteurienne souhaitait car elle savait déjà que les patients qui développaient la maladie voyaient leur taux de lymphocytes CD4 tomber en flèche jusqu'à disparaître quasi complètement. L'équipe supposait donc que ces cellules CD4 étaient la cible du virus qu'elle cherchait à identifier et que, par conséquent, il fallait pour l'isoler, qu'elles soient encore présentes dans le prélèvement ganglionnaire [7]. Luc Montagnier mit alors en culture les cellules ganglionnaires issues de la biopsie [7].

Détection d'une activité transcriptase inverse (signe d'un rétrovirus) par F. Barré-Sinoussi [8].

Une fois le virus détecté, il fallait le caractériser. Les chercheurs de l'unité d'Oncologie virale ont alors fait appel à l'équipe américaine du Pr Gallo (National Cancer Institute, Etats-Unis) qui avait décrit le seul rétrovirus humain connu à l'époque, le HTLV 1. Le Pr Gallo les informa qu'il était lui aussi à la recherche du virus responsable de ce que l'on allait appeler SIDA et pensait qu'il s'agissait du HTLV 1 (Human T-Cell Leukemia Virus), virus associé à une maladie rare – une leucémie des lymphocytes T – qu'il avait découverte en 1980. Mais les premières comparaisons effectuées notamment par immunofluorescence par Marie-Thérèse Nugeyre et confirmées par la suite, suggéraient qu'il n'en était rien [7].

C'est ainsi que fut publiée en mai 1983 dans la revue Science*, la première description du virus responsable du SIDA, que l'équipe à l'Institut Pasteur avait appelée à l'époque « lymphadenopathy Associated Virus » ou LAV. Le lien de causalité entre ce virus et le SIDA restait encore en effet à démontrer [7].

Dès le début de l'année 1983, la recherche autour de ce virus nouvellement identifié s'intensifie. Commence une grande période de caractérisation du virus et de développement de tests sérologiques, parallèlement à une recherche visant à démontrer le lien entre le virus découvert et la maladie SIDA [7].

A l'Institut Pasteur, le laboratoire reçoit d'autres échantillons de patients au stade de pré-sida ou même de SIDA avéré. La collaboration avec les virologistes hospitaliers (Françoise Brun-Vezinet et Christine Rouzioux, hôpital Bichat) se développe pour mettre au point des tests de diagnostic sérologique chez des patients infectés. Ce sont des tests qui seront commercialisés en 1995 [7].

La collaboration s'étend bientôt à des immunologistes hospitaliers (Jean-Claude Gluckman et David Klatzman, Pitié-Salpêtrière) et des cliniciens, comme le Dr Vilmer (hôpital Necker), ce qui permet au cours de l'année 1983, de démontrer que les lymphocytes T CD4 sont la cible majeure du virus, et qu'ils en meurent [7].

L'équipe prend également contact avec des biologistes moléculaires (Simon Wain-Hobson, Pierre Sonigo, Marc Alizon, entre autres) pour analyser le génome de ce virus: leurs travaux aboutiront, un peu plus tard, à la description de la séquence du virus.

Plus tard dans l'année 1983, les scientifiques de l'unité d'Oncologie virale apportent la preuve qu'il s'agit bien d'un rétrovirus, ce que certains contestaient à l'époque.

La caractérisation des protéines constituant le virus est également entreprise dès 1983. L'analyse des protéines du virus montrera également que le LAV était totalement différent des « candidats » américains, les virus HTLV-1 et HTLV-2.

Enfin au cours de cette même année, une collaboration entreprise avec CDC à Atlanta, permet, par des études sur des sérums provenant de patients américains et français, de renforcer l'hypothèse du lien entre le virus et la maladie Sida, en démontrant une corrélation entre la présence d'anticorps chez les malades et celle du virus. C'est également avec le CDC que furent entrepris

les premiers travaux démontrant la transmission possible du virus chez les chimpanzés [7].

Si toutes ces découvertes ont pu se faire si vite, c'est grâce à une interaction tout à fait exemplaire entre experts de disciplines distinctes et complémentaires – cliniciens, virologistes, immunologistes, biologistes moléculaires, épidémiologistes (Jean-Baptiste Brunet) - issus à la fois du monde de la recherche fondamentale et du milieu hospitalier [7].

Fin 1983 donc, la preuve avait été faite. Le virus LAV (futur VIH-1 dans la nomenclature), rétrovirus humain, était bien l'agent du SIDA [7].

En janvier 1985, paraît dans *Cell* un article sur le séquençage du virus LAV [7].

La même année Diagnostics Pasteur, à la suite des travaux effectués par les équipes pasteurienne, mettra au point un premier test de dépistage du VIH-1, Elavia [7].

En 1985 toujours, l'unité d'Oncologie virale isolera un second virus du SIDA, le LAV-2 (futur VIH-2 dans la nomenclature), à partir d'un prélèvement effectué sur un malade originaire d'Afrique de l'Ouest, hospitalisé au Portugal (Luc Montagnier, Denise Guétard et François Clavel, à l'Institut Pasteur en collaboration avec des médecins portugais de l'hôpital Egas Moniz à Lisbonne, ainsi qu'avec des virologistes et des médecins de l'hôpital Claude Bernard) [7].

La séquence de ce second virus sera publiée en 1987 dans *Nature* (collaboration à l'Institut Pasteur entre des unités d'Oncologie virale, de recombinaison et Expression génétique, et le laboratoire de Biologie moléculaire et Immunologie des Rétrovirus; auteurs: M. Guyader, M. Emermen, P. Sonigo, F. Clavel, L. Montagnier, M. Alizon).

En 1987, un test de dépistage spécifique au VIH-2, sera mis au point par Diagnostics Pasteur. Des collaborations seront entreprises notamment avec Genetic Systems [7].

3. Description du virus

Avant toute description, il faut préciser qu'il existe 2 grands groupes de VIH: le VIH1 qui est présent dans le monde entier, et le VIH2 qui est principalement localisé en Afrique de l'Ouest. Chacun de ces groupes comprend un nombre important de sous-groupes et on découvre sans cesse de nouveaux variants du fait des erreurs qui se produisent au cours de la rétrotranscription de l'ARN viral. Le VIH a de ce fait une importante capacité à produire de nouveaux mutants et les mises au point de nouveaux médicaments surtout de vaccin s'en trouvent particulièrement compliquées [9].

C'est un rétrovirus d'environ 120nm de diamètre, relativement fragile, détruit par la chaleur à 60°C et par les antiseptiques (alcool, eau de javel...). Parasite obligatoire, il ne peut survivre plus de 5 à 6 heures hors d'une cellule [9].

Le VIH infecte des cellules du système immunitaire (lymphocytes T4 et macrophages) mais aussi des cellules nerveuses et des cellules intestinales qui semblent faire partie des « organes de réserves ». Lorsque le virus devient indétectable dans le sang sous l'action d'un traitement, il n'est pas totalement détruit car il subsiste sous la forme de provirus dans des cellules jouant le rôle de réservoir (le rôle du foie reste encore énigmatique dans cette infection) [9].

Ainsi, quand un nouveau virus bourgeonne et se sépare de la cellule, il emporte avec lui une partie de la membrane cellulaire et ses deux protéines. A l'intérieur, la nucléocapside (assemblage de protéines p25) renferme le core, ensemble d'enzymes et de nucléoprotéines qui permettent l'infection de deux molécules d'ARN. Ce sont des ARN messagers qui comportent chacun 8 gènes, dont 3 codent toutes les protéines de structure et les 5 autres sont des gènes régulateurs. Dans la cellule, les ARN messagers cellulaires, une fois traduits en protéines au niveau des ribosomes, sont détruits par une enzyme l'ARNase. Pour protéger leur partie codante, les ARN messagers du VIH possèdent à leurs extrémités une « queue poly-A », c'est-à-dire une succession de nucléotides de type Adénine (AAAAA...) [9].

- L'enveloppe virale : gp 120 signifie glycoprotéine de 120 kilodaltons (KDA – le dalton est l'unité de masse correspondant à un atome d'hydrogène); on l'appelle aussi SU gp 120 pour indiquer que c'est une protéine de surface. C'est cette molécule qui va interagir avec les récepteurs CD4 des lymphocytes.

Gp 41 signifie glycoprotéine de 41 KDA. On l'appelle aussi TR gp 41 pour indiquer que c'est une protéine transmembranaire, c'est-à-dire qu'elle traverse la membrane lipidique. Elle est particulièrement impliquée dans la pénétration de la capsid virale dans la cellule hôte.

L'enveloppe proprement dite qui est constituée d'une double couche lipidique, semblable aux membranes cellulaires.

Contre cette membrane, sur sa face intérieure, une coque protéique formée de molécules de protéines p17 ou MA p17 (MA pour matrice) ou p17 gag constitue la matrice ou capsid externe. En effet, le génome du VIH est doublement protégé.

- La capsid proprement dite : La capsid virale interne, ou nucléocapsid ou complexe d'intégration est la partie du virus qui va s'intégrer au cytoplasme de la cellule hôte. C'est une coque protéique rigide, dont la forme cubique, hélicoïdale, mixte... est partiellement caractéristique du virus. Elle est formée d'une couche de protéines p24 ou CA p24 (CA pour capsid) ou p24 gag.

- Le core : génome et protéines associées: du mot anglais « core » signifiant coeur, noyau, il est composé de deux molécules identiques d'ARN accompagnées par des enzymes: **la transcriptase inverse** ou reverse transcriptase qui va permettre la transformation de l'ARN en ADN et son introduction dans le noyau de la cellule hôte puis son intégration dans l'ADN. Une **endonucléase** qui va permettre la pénétration de l'ADN virale dans le noyau du LT4. Une **intégrase** qui va permettre l'insertion de l'ADN virale dans l'ADN des chromosomes du LT4. Une **ADN polymérase** qui va traduire l'ADN virale intégré dans l'ADN du LT4 en ARNm (messagers), lesquels vont sortir du noyau et rejoindre les ribosomes cytoplasmiques pour la traduction du code génétique en protéines. Une **protéase** qui va intervenir en phase finale,

lorsque les ARNm viraux vont induire la fabrication des protéines virales au niveau des ribosomes du lymphocyte parasité, pendant la phase dite de maturation [9].

L'étude de la structure génétique du VIH permet de comprendre la complexité de ce virus, certaines de ses manifestations cliniques et biologiques, et d'envisager des stratégies pour la recherche thérapeutique [10].

Le VIH1 appartient à la famille des rétrovirus caractérisés par la possibilité paradoxale, quand il infecte une cellule, de transcrire sa molécule d'ARN (génomme du virus) en une molécule d'ADN virale à partir de l'ADN de la cellule infectée grâce à une enzyme (reverse transcriptase). Rappelons que l'ensemble des autres cellules vivantes ne peuvent transmettre leur code génétique qu'en transcrivant ce code dans le sens ADN vers ARN (puis formation des protéines) [10].

Deux autres caractéristiques du VIH sont communes aux lentivirus: elles permettent d'expliquer la défaillance de la réponse immunitaire de l'hôte infecté par le VIH.

D'une part, **la latence** : l'ADN viral constitué s'intègre ensuite par l'une de ses extrémités (LTR) dans l'ADN de la cellule infectée. Ce provirus se comporte alors comme un des gènes de la cellule infectée. Il peut rester silencieux : il est alors transmis aux cellules descendantes à chaque mitose ; mais les gènes du VIH sont temporairement endormis, lui conférant une invisibilité antigénique : c'est la latence. L'utilisation de la mesure de la charge virale a pu cependant montrer qu'un degré variable de multiplication virale existait déjà au cours de cette période et donc, il s'agit plus d'une latence clinique que biologique. Il peut aussi s'exprimer : l'information génétique est alors transmise en ARN messager, puis en protéines virales.

D'autre part, **la variabilité génétique** : elle existe d'un patient à une autre, et même chez un même patient, à des époques différentes. Elle concerne certains gènes : *env*, et surtout *nef* ; *tat* et *rev* ont une variabilité intermédiaire. Cette variabilité explique les propriétés de certaines souches de VIH (par Exemple les

souches à tropisme macrophagique). Cette propriété explique la possibilité d'apparition de résistances à certains traitements qui seraient moins fréquents dans le cadre de polythérapie, puisque les chances que le VIH trouve la combinaison de mutation seraient moindres [10].

L'ARN, il est composé de 2 brins identiques d'environ 9,430KB (1KB = 1000 bases), chacun comprenant 3 gènes rétroviraux ou gènes de structure (qui codent des protéines du virus) et 6 gènes régulateurs ou accessoires [9].

Les gènes rétroviraux ou gènes de structure

- gag (groupe antigène) code pour des protéines internes (« core »): p50 et p40 qui se cliveront en p13, P18 et p24 [10].
- pol (polymérase) code pour des enzymes nécessaires à sa réplication: notamment p68 (reverse transcriptase) et p34 (intégrase).
- Env (enveloppe) code pour des glycoprotéines (gp 110 et gp 41 issues de gp 160). La gp 110 est une partie de l'enveloppe responsable de l'interaction avec la membrane de la cellule cible au niveau du récepteur CD4, permettant la pénétration du virus. Une autre propriété de l'enveloppe (gp 41) est de pouvoir induire la fusion cellulaire (syncitium) qui est un des éléments cytopathogènes du VIH [10].

Contrairement aux autres rétrovirus, le VIH possède d'autres gènes intervenant dans sa réplication ; cette complexité qui lui est caractéristique explique probablement son haut pouvoir pathogène [10].

Rôle des gènes de régulation

Vif: facteur d'infectivité virale. Il code la protéine Vif qui permet une meilleure maturation des virus et un nombre réduit de particules virales défectueuses.

Vpr: protéine virale r. Il code la protéine Vpr qui facilite le transfert du complexe viral de préintégration du cytoplasme de la cellule hôte vers son noyau.

Rev: régulation de l'expression des protéines virales [9].

tat: favorise l'augmentation du niveau de la synthèse des protéines virales [10].

vpu: la protéine *Vpu* n'est présente que chez le VIH1 (pour VIH2, elle est remplacée par *Vpx*). Elle facilite la libération des particules virales lors du bourgeonnement et permet aussi la dégradation du CD4 et le transfert de gp160 vers la membrane [9].

nef: la protéine Nef joue un rôle fondamental dans la propagation du virus et l'évolution de l'infection vers un SIDA installé.

Au niveau des cellules infectées, elle diminue l'expression du récepteur CD4 et des molécules du CMH de classe I. Elle permet aussi, chez les individus infectés, de maintenir une charge virale élevée.

4. Mode d'infection des lymphocytes par le virus

4.1. Les différentes phases de l'infection

4.1.1. La fixation du virus à la cellule ou phase d'attachement :

Après la phase de contamination (par voie sanguine, maternofoetale ou/et sexuelle), le VIH se retrouve dans la circulation sanguine puis se fixe à la cellule cible par contact entre la protéine gp120 du virus (qui est donc l'anti-récepteur) et le récepteur CD4 (8) de la cellule (lymphocyte T4 ou macrophage par exemple). En fait, le VIH peut se fixer à d'autres types cellulaires, mais ce qui suit concerne l'infection d'un lymphocyte T4. Pour que cette fixation soit possible, la gp120 s'est préalablement déformée (ouverte) pour libérer le site de fixation. La seule présence du CD4, si elle est nécessaire, n'est pas suffisante. Des récepteurs supplémentaires sont impliqués dans cette reconnaissance; on les appelle **les corécepteurs**. Pour les LT4, le corécepteur indispensable est une fusine : le CXR4, alors que pour les monocytes et les macrophages, il s'agit de CCR5 (récepteur 5 de la chémokine ou CC-CKR5).

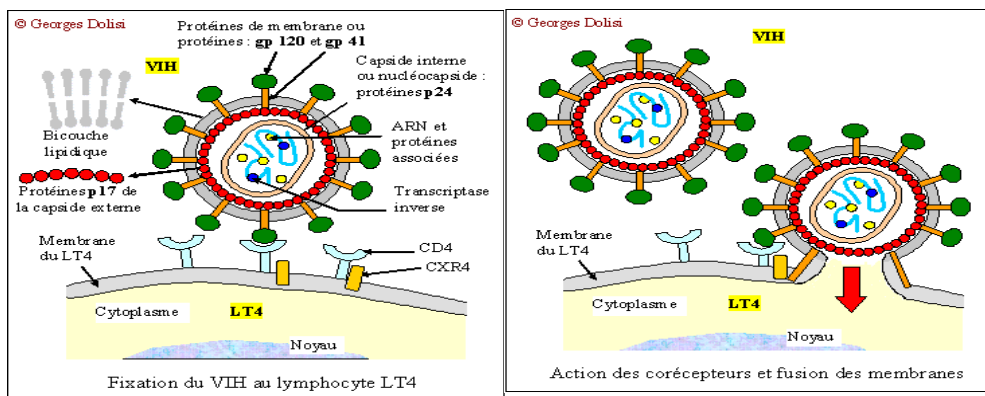


Figure 1 : La fixation du virus à la cellule ou phase d'attachement

(8) Récepteur CD4 : Abréviation de **Cluster of differentiation**. Sigle de **corécepteur CD4**. Protéine de surface caractéristique de certaines cellules comme les macrophages et surtout les lymphocytes T4 (LT4). Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) utilise cette protéine

pour pénétrer dans le LT4 et le détruire. On emploie souvent le terme CD4 pour désigner les LT4.

4.1.2. Liaison aux corécepteurs et fusion des membranes : le virus pénètre dans la cellule :

La gp 120 étant fixée au récepteur CD4 de la membrane du lymphocyte, la gp 41 est découverte. Avec la participation du corécepteur CXR4, elle va pénétrer dans la membrane cellulaire et rendre possible la fusion des 2 membranes : cellulaire et virale, pratiquant ainsi une communication entre l'intérieur du virus et le cytoplasme. La pénétration de la nucléocapside dans la cellule est suivie de la décapsulation ou déshabillage ou uncoating du virus. Les 2 capsides se dissocient et l'ARN se retrouve dans le cytoplasme du LT4, avec les molécules de transcriptase inverse.

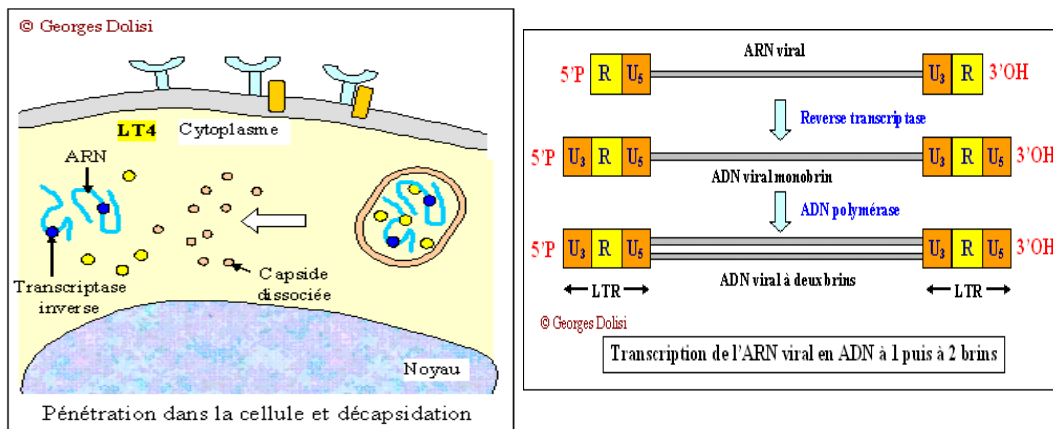


Figure 2 : Liaison aux corécepteurs et fusion des membranes : le virus pénètre dans la cellule

4.1.3. Reverse transcription ou rétrotranscription ou transcription de l'ARN en ADN :

Dans le noyau du lymphocyte qui va être parasité par le VIH, le génome est constitué d'ADN. Pour que le virus puisse utiliser son ARN, il doit d'abord le transformer en une double hélice d'ADN. C'est le rôle de la transcriptase inverse ou RT, pour reverse transcriptase), enzyme qui accompagne l'ARN viral

(voir 4). Cette opération de rétrotranscription a donné le nom de rétrovirus à ceux qui utilisent ce mode de conversion. Dans cette première étape, c'est l'ARN viral qui va servir de matrice. Un ARNt (de transfert) d'origine cellulaire est intégré dans la particule virale et va servir d'amorce. La synthèse du premier brin d'ADNc (9) démarre (c'est l'initiation) stimulée par la protéine Tat et se poursuit (c'est l'élongation) grâce à la RT. Cette reverse transcriptase effectue en fait des sauts jusqu'aux séquences répétées U5 et U3, de telle sorte que le brin d'ADNc aura la séquence U3 - R - U5 à chacune de ses extrémités (schéma ci-dessus). A noter que cette synthèse se fait à l'aide des nucléosides contenus dans la cellule. Cette première étape aboutit à la formation d'une hélice hybride ARN - ADN.

(9) ADNc : La lettre "c" signifie "complémentaire". Un ADN complémentaire est celui que l'on obtient par transcription d'un ARN grâce à une reverse transcriptase (ou transcriptase inverse). L'ADNc est monobrin et présente le gros avantage d'être plus résistant qu'un ARN.

4.1.4. Passage à l'ADN double brin :

L'ARN qui a servi de matrice pour la synthèse de l'ADNc est progressivement hydrolysé par une ARNase. La synthèse du 2e brin d'ADN est encore le fait de la reverse transcriptase. A la fin de l'opération, l'ADN viral bicaténaire (double hélice ADN - ADN) est prêt à être inséré dans le noyau, puis intégré dans l'ADN de la cellule. Cet ADN double brin, appelé aussi provirus (ou ADN proviral) et synthétisé à partir de l'ARN viral, va maintenant pouvoir rejoindre l'intérieur du noyau de la cellule hôte. A ce stade, il faut citer deux propriétés importantes de cet ADN proviral : * il n'exprime aucun gène viral, ce qui lui permet de ne pas être reconnu par les défenses immunitaires * il peut, contrairement à certains autres virus, transférer des gènes dans le noyau de cellules qui ne sont pas en division, ce qui le rend malheureusement beaucoup plus efficace en terme d'infectiosité.

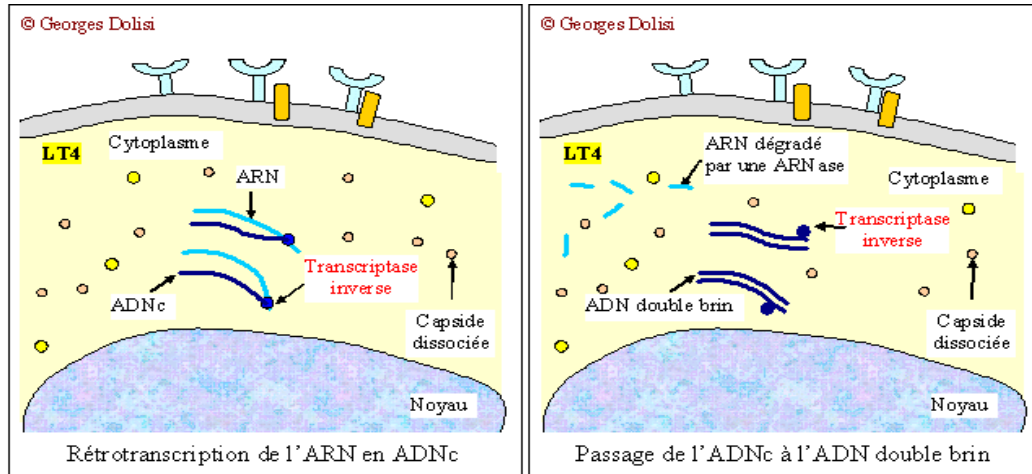


Figure 3 : Passage à l'ADN double brin

4.1.5 Entrée dans le noyau et intégration à l'ADN nucléaire :

Pour pénétrer dans le noyau de la cellule, l'ADN viral a besoin d'une autre enzyme : l'endonucléase. Il doit ensuite s'intégrer dans le matériel génétique de la cellule pour être parfaitement opérationnel. C'est l'intégrase, autre protéine du core (protéine p32 issue du précurseur p180) qui va permettre cette intégration. L'intégrase et les deux ADN viraux traversent la membrane nucléaire par un pore et rejoignent l'ADN cellulaire. Il y a ensuite une phase rapide pendant laquelle l'ADN bicaténaire viral se circularise. En même temps, l'intégrase se fixe sur les LTR (aux extrémités). L'emplacement que va occuper l'ADN viral dans l'ADN cellulaire semble aléatoire. L'intégrase ouvre l'ADN cellulaire puis assemble chaque bout de l'ARN viral à un bord de cette coupure. L'ADN viral fait maintenant intégralement partie du génome cellulaire et, si cette cellule se divise, la cellule mère transmettra ce nouveau génome à ses cellules filles, car cette modification est définitive et irréversible.

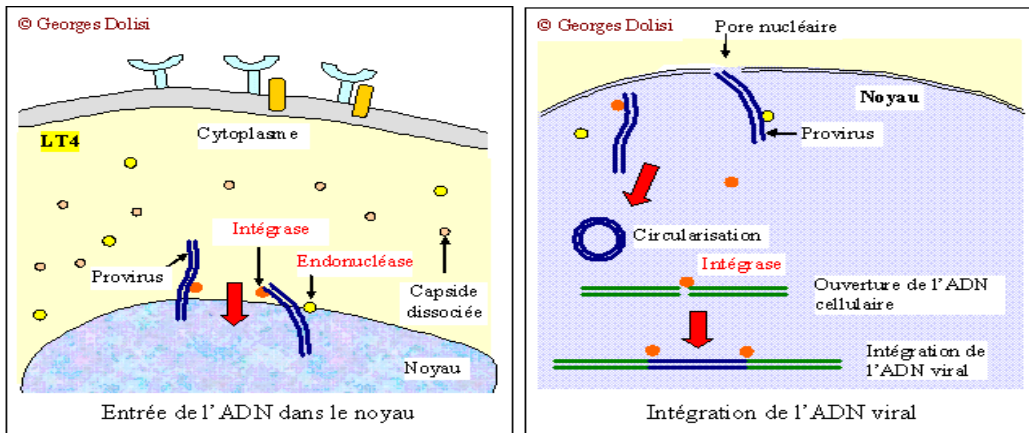


Figure 4 : Entrée dans le noyau et intégration à l'ADN nucléaire

4.1.6. Transcription de l'ADN viral en ARNm :

L'ADN viral étant maintenant parfaitement intégré à l'ADN cellulaire (c'est ce que nous faisons avec le génie génétique), il va produire des ARNm dans le but de faire synthétiser ses protéines par la cellule. Le schéma du gène à la protéine déjà présent sur la page "Description du virus" et qui ne concerne pas spécifiquement le VIH, permet de bien comprendre la succession d'événements : transcription de l'ADN en ARNm - sortie de l'ARNm du noyau et traduction de cette copie de gène en polypeptides au niveau des ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux (RER) – finition des protéines dans l'appareil de Golgi.

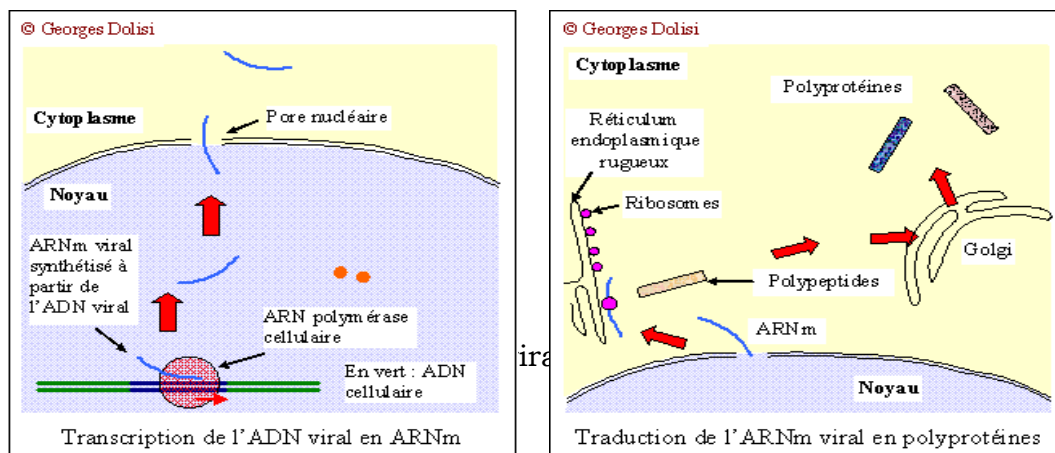


Figure 5 : Transcription de l'ADN viral en ARNm et traduction de l'ARNm en protéines.

4.1.7. Traduction de l'ARNm viral en protéines virales :

Après transformations dans l'appareil de Golgi, les polypeptides ont été assemblés en polyprotéines (ce sont les précurseurs) : les polyprotéines **gag pr p55** et **pol pr p180**. En se rapprochant de la membrane cellulaire, ces précurseurs subiront l'action d'une protéase et se scinderont en différentes protéines constitutives du virus, ainsi qu'en protéines du core. Quant aux protéines de l'enveloppe, gp120 et gp41, elles résultent de transformations du précurseur env pr gp160. Ces protéines se rapprochent de la membrane cellulaire, la traversent et s'y fixent.

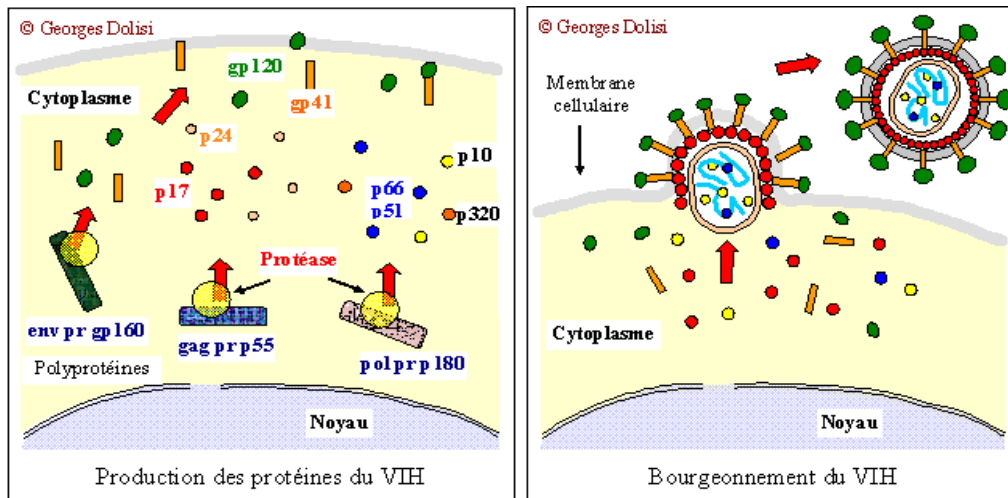


Figure 6 : Traduction de l'ARNm viral en protéines virales

4.1.8. Bourgeoisement des nouveaux virus :

Pendant que les protéines de surface gp120 et gp41 traversent la membrane et s'y insèrent, les protéines constitutives s'assemblent dans le cytoplasme et reforment une capsid (**c'est l'encapsidation**) avec 2 molécules d'ARN et les protéines du core. Cette capsid s'approche de la membrane puis sort de la cellule par bourgeoisement en emportant avec elle une partie de la membrane cellulaire dans laquelle sont enchâssées les protéines virales de surface. Dès qu'il s'est séparé de la cellule, le nouveau VIH est apte à contaminer une autre cellule. A noter qu'une cellule infectée produit environ 10^3 nouveaux virus.

Selon la phase de la maladie (asymptomatique ou terminale), le nombre de virus produits en 24 heures évolue entre 10^9 et 10^{13} (soit entre un milliard et dix mille milliards !).

5. Cycle réplcatif des VIH [2].

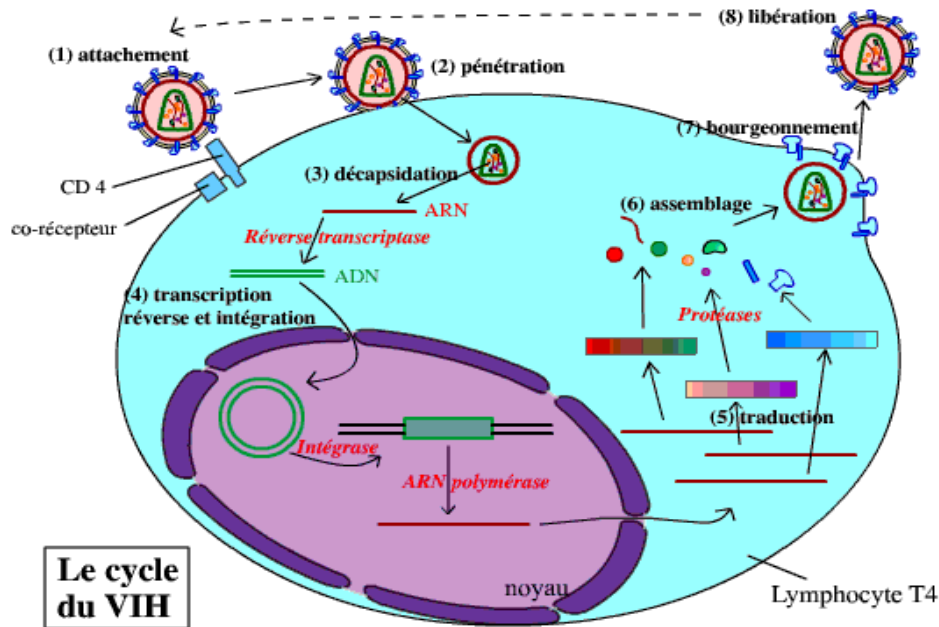


Figure 7: Le cycle du VIH

| Légende | |
|---|---|
| <p>(1)attachement Le virus se fixe sur le lymphocyte T4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi qu'un co-récepteur).</p> | <p>(5)traduction Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.</p> |
| <p>(2)pénétration Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides + le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme.</p> | <p>(6)assemblage Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associées pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.</p> |
| <p>(3)décapsidation Les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.</p> | <p>(7)bourgeonnement Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).</p> |
| <p>(4)réverse transcription et intégration Grâce à la réverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.</p> | <p>(8)libération Les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4.</p> |

Les principales étapes du cycle réplcatif du VIH sont communes à tous les rétrovirus. Leur connaissance est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection au VIH, et surtout chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale. Plusieurs évènements marquent la réplication du VIH. Ce sont des étapes précoces que sont la reconnaissance et l'entrée du virus dans la cellule hôte, la rétrotranscription du génome viral et son intégration dans le génome de la cellule. Les évènements tardifs de la réplication du virus sont constitués des étapes transcriptionnelles et post-transcriptionnelles dans lesquelles intervient la machinerie cellulaire, mais également des protéines de régulation des VIH. Il en résulte la formation de nouveaux virions (figure 7).

6. DESCRIPTION DE LA MALADIE

L'infection par le VIH peut provoquer une grande diversité de manifestations cliniques et évolue en trois phases dont le SIDA représente le stade le plus évolué :

- Une phase aigue de primo infection
- Une phase d'infection chronique et asymptomatique
- Une période symptomatique ou stade SIDA [11].

6.1. La primo infection :

Elle s'effectue en 10 à 15 jours chez 20%, le plus souvent silencieuse, elle peut se traduire par une fièvre, un syndrome mononucléosidique, un rash morbiforme, une méningite lymphocytaire ou méningoencéphalite aigue, une neuropathie périphérique ou rarement des troubles digestifs.

Ces symptômes peuvent manquer, passer inaperçus surtout en milieu tropical, ou être tout simplement confondus avec un syndrome grippal ou syndrome mononucléosidique [33].

6.2. La phase chronique ou phase asymptomatique :

A une durée variable de 4 à 10 ans pour le VIH-1 et de 20 à 25 ans pour le VIH-2 [11]. Il s'agit d'une phase clinique latente mais biologiquement active. La symptomatologie peut se réduire à un syndrome lymphadénopathique chronique qui ne constitue pas un facteur de mauvais pronostic [33, 34].

6.3. La phase finale symptomatique ou SIDA :

Elle correspond à un ensemble de manifestations infectieuses opportunistes ou tumorales liées le plus souvent à une déplétion profonde de l'immunité cellulaire. Le degré d'immunodépression conditionne le risque de survenue des infections opportunistes.

L'introduction de prophylaxies primaires, en particulier contre la pneumocystose et la toxoplasmose, l'augmentation de la survie liée aux progrès thérapeutiques effectués au cours des dernières années ont modifié le profil de la maladie VIH chez un malade traité efficacement, même à un stade avancé de l'immunodépression [31].

Tableau I : Classification selon les signes cliniques et le taux de CD4 [35]

| CLASSIFICATION DE L'INFECTION A VIH POUR LES ADULTES ET LES ADOLESCENTS (CDC1993) | | | |
|--|---|--|------|
| | Catégories cliniques | | |
| | A | B | C |
| Nombre de lymphocytes CD4+ | Patient asymptomatique ou primo-infection, ou lymphadénopathies persistantes généralisées | Patient symptomatique sans critère de A ou C | SIDA |
| > 500/ μ l ou >29 % | A1 | B1 | C1 |
| 200 à 499/ μ l ou 14 à 28% | A2 | B2 | C2 |
| <200/ μ l ou à 14% | A3 | B3 | C3 |

Critères de la catégorie B

- Angiomatose bacillaire
- Candidose oro-pharyngée
- Candidose vaginale persistante répondant mal au traitement
- Dysplasie du col (modérée ou grave) ou carcinome in situ
- syndrome constitutionnel : fièvre > 38,5° ou diarrhée > 1 mois
- leucoplasie chevelue de la langue
- zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- purpura thrombocytopénique idiopathique
- salpingite, en particulier lors de complication par des abcès tubo-ovariens
- neuropathie périphérique

Critères de la catégorie C

- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire
- candidose oesophagienne
- cancer invasif du col utérin
- coccidioïdomycose extra pulmonaire
- cryptococcose extra pulmonaire
- cryptosporidiose intestinal supérieur à 1 mois

- infection CMV (autre que foie, rate ou ganglion)
- rétinite à CMV (avec perte de la vision)
- encéphalopathie due au VIH
- infection herpétique cutanée avec ulcères chroniques supérieurs à 1 mois, ou bronchique pulmonaire ou oesophagienne
- histoplasmosse disséminée ou extra pulmonaire
- isosporidiose intestinale chronique supérieur à 1 mois
- maladie de Kaposi
- lymphome de Burkitt
- lymphome immunoblastique
- lymphome cérébral primaire
- infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii* disséminée ou extra pulmonaire
- infection à *Mycobacterium tuberculosis* quelque soit le site
- infection à mycobactérie, identifié ou non, disséminée ou extra pulmonaire
- pneumopathie à *Pneumocystis carinii*
- pneumopathie bactérienne récurrente
- leuco-encéphalite multifocale progressive
- septicémie à salmonelle non typhi récurrente
- toxoplasmose cérébrale
- syndrome cachectique dû au VIH.

Tableau II : Classification selon les signes cliniques (OMS) [12]

| Groupe | Sous groupe | Manifestations cliniques |
|--------|-------------|---|
| I | | Primo-infection symptomatique ou asymptomatique |
| II | A | Séropositifs asymptomatiques sans anomalies biologiques |
| | B | Séropositifs asymptomatiques avec anomalies biologiques |
| III | A | Lymphadénopathies chroniques sans anomalies biologiques |
| | B | Lymphadénopathies chroniques avec anomalies biologiques |
| IV | A | Fièvre |
| | | Diarrhée |
| | | Amaigrissement inexpliqué |
| | B | B1 : Symptômes neurologiques centraux : encéphalite, démence, myélite |
| | | B2 : Symptômes neurologiques périphériques : polynévrite |
| | C | Infections opportunistes |
| | D | Maladie de Kaposi |
| | | Lymphomes malins |
| | E | Autres manifestations |

METHODOLOGIE

I. Cadre d'Etude : le MALI



Figure 8 : carte du Mali

Vaste pays continental de l'Afrique de l'Ouest situé dans la zone Soudano-Sahélienne, il est limité :

-Au Nord, par l'Algérie.

-A l'Est, par le Niger et le Burkina Faso.

-A l'Ouest, par le Sénégal et la Mauritanie.

-Au Sud par la Guinée, la côte d'Ivoire, et le Burkina.

Sa superficie est de 1 241 238 Km².

Sa population de 13,518 million d'habitants.

Prévalence VIH et SIDA (15-49 ans) 1,7%.

II. Type d'Etude :

Notre étude est un bilan Rétrospectif des travaux et résumés relatifs au défi de la prise en charge thérapeutique des personnes vivants avec le VIH et le SIDA au Mali.

Nous avons procédé à la récolte et l'exploitation des informations à l'intérieur de divers documents (livres, revues médicales, rapports de conférences, colloques et travaux d'experts) obtenus :

➤ Dans les bibliothèques :

- Bibliothèque de la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS) du Mali.
- Bibliothèque de la représentation de l'OMS au Mali.
- Bibliothèque du campus numérique de Bamako à la FAST.

➤ A partir des systèmes bibliographiques informatisés CD-ROOM et INTERNET.

➤ Auprès de la représentation de l'ONUSIDA pour le Mali.

➤ Auprès des Médecins

Ces informations qui datent de la période de 1981 à 2007 portent sur tous les thèmes que nous avons identifiés comme représentatifs de ce qui se fait en matière de recherche sur la prise en charge thérapeutique des PVVIH et le SIDA au Mali et susceptibles de nous permettre d'atteindre les objectifs que nous nous sommes fixés ; elles ont fait l'objet d'un agencement qui nous a permis d'aboutir au présent résultat.

RESULTATS

1. Politique de prise en charge thérapeutique des patients adultes du SIDA au Mali

Une structure transversale de lutte contre le VIH et le SIDA au Mali : le Haut Conseil National de lutte contre le SIDA (HCNLS) est l'instance de coordination et de riposte nationale au VIH. Depuis sa mise en place en 2004, le HCNLS (l'instance nationale de coordination de la riposte au VIH) est présidé par le chef de l'Etat [14]. Cet organe comporte en son sein les représentants des différentes composantes de la société en l'occurrence : le secteur public (1/3 des membres) ; le secteur privé (1/3 des membres) et la société civile (1/3 des membres) [14]. Il est à noter que le financement de la lutte contre le SIDA dans la plupart des cas provient de l'aide internationale (Banque africaine de Développement, de la Banque Mondiale, de l'ONU/SIDA, etc)

Le Mali pourrait être considéré au premier regard comme un pays à faible prévalence de 1.3% (130 000 séropositifs) selon les résultats de l'Enquête Démographie et Santé IV (EDS IV) [4].

Cependant le rapport de l'ONU SIDA de décembre 2007 montre que l'épidémie semble s'étendre dans les zones urbaines

C'est fort de ce constat que la république du Mali a fait de la lutte contre le SIDA, une priorité de l'action de son gouvernement en raison de son impact sur le développement socioéconomique. L'amélioration de la qualité de la prise en charge constitue un des grands axes stratégiques du plan sectoriel de lutte contre le SIDA du Ministère de la Santé. L'accès au traitement par les antirétroviraux apparaît comme une réponse à un besoin ressenti aussi bien par les patients vivant avec le VIH (PVVIH) que par la communauté, les personnels de santé ou Les partenaires. Le Plan sectoriel SIDA du Ministère de la Santé (2005-2009) prévoit, dans les cinq prochaines années, d' « assurer la prise en charge des infections opportunistes de tous les malades fréquentant les services de santé », un accent particulier étant mis sur la tuberculose. Pour ce qui concerne les antirétroviraux, l'objectif est de couvrir progressivement les besoins en ARV sur l'ensemble du pays et, d'ici 2009, de prendre en charge

26 000 patients [13].

Cette stratégie a été renforcée par la déclaration de la gratuité des soins et des médicaments (ARV) à toutes les PVVIH ayant besoin d'un traitement sans distinction aucune, faisant du Mali le 3ème pays africain à avoir pris cette décision après le Malawi et le Sénégal [13]

Des évolutions significatives, telles que la révision des recommandations de l'OMS, la nette baisse des prix des traitements antirétroviraux, ou encore la forte mobilisation internationale ont permis de réunir toutes les conditions nécessaires à une extension de la prise en charge antirétrovirale des PVVIH sur l'ensemble du pays [13].

L'objectif général de la prise en charge est de garantir l'accès aux soins, et spécifiquement aux anti-rétroviraux, à toute personne infectée par le VIH au Mali lorsque son état clinique ou/et biologique le nécessite, sur la base des critères définis au niveau national [13].

L'Initiative Malienne d'Accès aux Anti-rétroviraux (IMAARV) a débuté en Novembre 2001 à partir de 3 sites prescripteurs (l'hôpital du Point G, l'hôpital Gabriel Touré et le Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil (CESAC) et d'un laboratoire de référence, l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP), situés à Bamako [13].

L'évaluation de l'Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux, réalisée en 2005, a fait les constats suivants : [13]

- Les standards proposés par l'IMAARV ont évolué au cours du temps. Ils n'ont pas toujours été respectés, surtout en ce qui concerne le suivi biologique ou la prise en charge des infections opportunistes, du fait du manque de moyens et de l'insuffisance de formation ou de motivations des personnels. Si l'accessibilité aux médicaments antirétroviraux a été nettement améliorée depuis l'annonce de la gratuité, il n'en a pas été de même pour les médicaments destinés au traitement des infections opportunistes.
- Les ruptures de stocks en médicaments antirétroviraux, fréquentes au cours des premières années, ont été relativement maîtrisées par la suite. D'importants retards ont cependant été constatés dans les livraisons de médicaments aux sites, surtout à cause de l'indisponibilité des moyens logistiques. Si les prix des fournisseurs ont généralement évolué à la baisse

suite à la mise en concurrence des laboratoires pharmaceutiques, les produits achetés n'étaient pas toujours préqualifiés par l'OMS.

- La gestion des réactifs a connu d'importantes difficultés du fait de L'insuffisance des besoins exprimés, de la rupture de stocks, de la multiplicité des réactifs, de l'insuffisance des capacités de chaîne de froid.
- La maintenance des équipements a été insuffisante et les procédures D'assurance qualité étaient inexistantes.
- Malgré l'accroissement de la charge de travail, le nombre d'agents Affectés à la prise en charge a peu augmenté. Le personnel, en particulier paramédical, n'a pas toujours pu bénéficier de formations adéquates.
- La coordination du programme au niveau national a été insuffisante et la plupart des comités techniques nationaux n'ont pas fonctionnés. Les activités de prescription, de dispensation et d'analyse biomédicale n'ont pas été l'objet d'une supervision régulière par le niveau central.
- Les supports de suivi des patients étaient peu adaptés, parfois Indisponibles et ils ont souvent été insuffisamment complétés.
- L'évaluation, prévue à mi parcours de l'IMAARV, et qui aurait permis de corriger les problèmes rencontrés, n'a pas été réalisée.

A la fin de l'année 2006 et avec l'aide des partenaires (ESTHER, SOLTHIS, Bristol Myers Squibb), le CESAC, et les ONG (CERKES, WALE et APROFEM), le traitement antirétroviral est disponible actuellement dans les 8 régions.

Le document de politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et le SIDA au Mali de janvier 2006 a défini les principes du traitement antirétroviral, retenu des protocoles thérapeutiques antirétroviraux de première et seconde ligne chez l'adulte et l'adolescent, l'enfant, la femme enceinte et la prophylaxie en cas d'accident d'exposition au sang.

1.1. Test de dépistage sérologique

La recherche médicale sur le VIH se distingue par un développement fascinant en médecine diagnostique: après la découverte du nouveau rétrovirus en 1983, il a suffi de deux ans pour établir un lien avec le syndrome du SIDA. En 1985 déjà, la FDA homologuait le premier test ELISA d'anticorps anti-p24 pour la détection du virus afin de sécuriser les dons de sang [28]. Conjointement aux tests rapides Ag p24, caractérisés par une haute sensibilité et un faible coût, celui-ci s'est rapidement imposé dans le diagnostic des offices de consultation anonyme ou en chirurgie d'urgence. La confirmation par le test du Western Blot, qui met en évidence les protéines VIH par les anticorps présents dans le sang du patient, devint obligatoire. L'utilisation de tests standardisés et commerciaux est déjà ancienne, et la procédure comprenant dépistage, confirmation et répétition au moyen de matériel indépendant, et sous préservation de l'anonymat, est bien rodée. Elle n'est cependant pas encore unifiée dans le contexte mondial. En particulier, les tests d'anticorps ne sont pas indiqués dans le cas des primo-infections, c'est-à-dire durant les premières semaines suivant l'infection. C'est pourquoi il faut par principe les combiner avec les tests d'antigènes p24 [28].

Tests de détection actuellement disponibles

Les premières générations étaient utilisées dans les années 85-90 et étaient peu sensibles [29].

Ensuite début 90, les tests de deuxième génération sont arrivés, tests légèrement plus sensibles et plus pratiques à utiliser [29].

A partir des années 95-96, les tests de troisième génération sont arrivés avec un grand bond en avant au point de vue technique et fiabilité et sensibilité extrême!!![29].

En 2006, les laboratoires utilisent les tests de troisième génération et quatrième génération (qui sont en fait la troisième génération plus recherche simultanée de l'Ag P24) [29].

Actuellement nous en sommes à la quatrième génération de tests [28].

Donc les tests HIV ont suivi l'évolution technique de ces vingt dernières années et sont devenus de plus en plus sensibles et donc détectent plus tôt les anticorps HIV qu'il y a vingt ans [29].

ELISA d'antigènes p24 réduit nettement la brèche diagnostique, ce temps écoulé avant la formation des anticorps lors de l'infection primaire. La détection de l'Ag p24 est déjà fiable pendant les quatre semaines suivant l'infection. Sitôt après, le test d'anticorps réagit déjà souvent mais, dans certains cas plutôt rares, il peut rester négatif pendant plus de trois mois [80]. La brèche diagnostique entraîne inévitablement un risque résiduel de faux résultat négatif. Selon le matériel à disposition, les méthodes actuelles permettent une sécurité de détection de 99,3 à 100%, avec une spécificité du VIH de 99,1 à 100 %, alors que les faux résultats positifs (ou plutôt «réactifs») résultent de l'exigence d'une sécurité maximale par la détection à tout prix d'échantillons *réellement positifs* [28].

Il faut garder à l'esprit que la fiabilité de l'identification négative d'un Prélèvement de sang demeure l'objectif premier des tests de détection. Cet objectif exige que les échantillons douteux soient attribués à la catégorie réactive avant d'être confirmés ou non dans une deuxième étape plus précise [28].

Confirmation de l'infection [28].

Pour qu'un échantillon de sang réactif soit confirmé dans un test de détection, il faut que la méthode de test indépendante, telle que celle des Western Blots, fournisse un résultat identique. Dans cette méthode, généralement utilisée, on identifie la réactivité aux anticorps de protéines connues du VIH dans le sérum du patient. Toutefois, ce procédé n'est que partiellement indépendant du test d'anticorps, c'est pourquoi on fait parfois appel aujourd'hui à des méthodes basées sur l'analyse des acides nucléiques par RT-PCR, comme par exemple en pédiatrie, à cause de l'interférence d'anticorps maternels.

Limites

Faussement positif/négatif: la spécificité des tests de confirmation Western-Blot est très élevée, ce qui en fait un test fiable d'exclusion du VIH. L'évaluation des bandes positives est nettement plus difficile. Une étude de grande envergure comprenant plus de 5 millions de sujets révéla un pourcentage de résultats faussement positifs du Western Blot atteignant 4,7%. L'analyse ultérieure par

PCR a confirmé ensuite un statut d'infection VIH négatif indiscutable pour ces résultats faussement positifs [28].

Accompagnement thérapeutique

L'estimation quantitative des copies de l'ARN viral dans le plasma du patient ou dans d'autres matériaux biologiques représente actuellement une méthode incontestée servant à déterminer la charge virale du patient en traitement. La quantification de l'ARN viral transcrit en ADN s'opère soit par amplification du signal (test b-ADN), soit par multiplication de l'échantillon par PCR. Les deux systèmes atteignent une sensibilité de moins de 40 copies/ml, ainsi qu'une spécificité réactive et une sensibilité élevées pour divers sous-types du VIH [9, 10]. Au-delà de ces méthodes, un test quantitatif d'un nouveau type et fort avantageux basé sur le p24 donne quelques espoirs pour certains pays d'Afrique et de l'Asie [28].

Limites

La grande variabilité du VIH rend la détermination de la sensibilité absolue et de la spécificité difficile, et elle se limite aux échantillons standardisés. Certains rapports actuels décrivent encore des déterminations faussement positives [69]. La grande diversité du VIH, rencontrée sous forme de sous-types de virus et de virus recombinants, représente pour le moment un problème potentiel de dimension inconnue. Exemple: une charge virale continuellement positive mais basse serait d'abord classée dans les catégories cliniques peu dangereuses. Ce n'est qu'une chute rapide des cellules CD4, inattendue par rapport à ce qui précède, qui rend le médecin traitant attentif à un problème éventuel de quantification, effectivement connu dans les variantes «exotiques» du virus (recombinants CRF01-AE; VIH-1 de type O, etc.). D'un point de vue purement technique, la PCR fournit 1,9 à 3 % de résultats faussement positifs ou faussement négatifs [28].

1.2. Test psychologique

Dès la découverte de la maladie en 1983, le SIDA a immédiatement été étiqueté comme une maladie honteuse, dû certainement au fait que le mode de transmission alors identifié et répandu était la voie sexuelle, mais aussi du fait que la maladie avait été déclarée incurable. Si de nombreux efforts ont été consentis pour l'acceptation de la maladie par le malade et la société, le sujet reste encore tabou dans la plupart de nos contrées. La nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire des PVVIH est aujourd'hui indéniable. L'accompagnement psycho-social qui était quasi-inexistant au début de la pandémie, représente à ce jour le maillon essentiel de la prise en charge. L'acceptation de la maladie par le patient est un élément indispensable pour une bonne thérapie antirétrovirale.

La prise en charge psychosociale avec le «counselling – conseil ou co-conseil» comme pierre angulaire, vise à conseiller, informer et assister pour induire un changement, soutenir face aux perturbations psychologiques et sociales, impliquer dans la communauté et prévenir l'extension de la maladie. Au plan technique, elle exige écoute attentive, pertinence et clarté des réponses, précision des questions, respect de l'autre. En outre, la connaissance des représentations traditionnelles et culturelles de la maladie, le suivi des règles éthiques et juridiques sont des pré-requis à cette approche. Les bénéficiaires principaux du «counselling» sont la personne infectée ou à risque, sa (son, ses) partenaire(s), la famille et les proches mais aussi toute personne souhaitant connaître son statut sérologique. En résumé, le «counselling» peut se définir comme une relation interpersonnelle d'écoute, d'attention, de dialogue visant à apporter au «client» ou «consultant» un soutien dans les situations de crise, à faciliter une démarche de résolution de ses problèmes et à développer ses aptitudes au changement [30].

Au Mali, de nombreuses structures publiques, para-publiques et privées ont été créées pour accompagner socialement et psychologiquement les PVVIH. C'est le cas de l'USAC, CESAC, centre Eveil, Arcar SIDA, Kéné Dougou Solidarité, PSI Mali, ou encore le réseau de prise en charge des personnes vivant avec le VIH et le SIDA. Ce dernier est un premier projet franco-malien. Il a permis la mise en

place à Bamako d'une structure originale de prise en charge des personnes vivant avec le VIH/sida. Elle sert actuellement de référence à la politique malienne et une évaluation externe en a recommandé l'extension au reste du pays.

Les principales préoccupations des séropositifs sont la confidentialité, la prise en charge médicale et le désir de guérir, le soutien spirituel, l'harmonie familiale [30].

La prise en charge psychosociale pratiquée par les services est essentiellement centrée autour de l'annonce de la séropositivité. Il ressort des groupes de discussions dirigées que les prestataires de services sont conscients de leurs lacunes et soulignent le manque de formation spécifique. La prise de responsabilité d'annoncer le diagnostic n'est pas aisée et retentit sur la manière de faire l'annonce. En témoignage, cette phrase d'un prestataire de service. *"L'information est brutale, c'est intuitif". Les réactions éventuellement négatives du patient après l'annonce du diagnostic sont particulièrement redoutées. Certains membres de l'équipe médicale insistent sur les conséquences négatives de l'annonce de la séropositivité et vont parfois jusqu'à y voir un élément de mauvaise évolution à court terme. "Les patients sont perdus, ils voient le monde s'écrouler"[30].*

"C'est l'annonce qui tue nos malades, ils sont parfois en forme mais dès qu'on les informe, ils retombent malades et meurent"[30]

La prise en charge psychosociale est un élément clé de la prise en charge hospitalière de l'infection par le VIH. Des contraintes socioculturelles, matérielles, le manque d'expertise et les implications éthiques et juridiques interfèrent avec l'intégration de cette activité au système de soins traditionnel. Il faut, en plus de l'amélioration qui vient avec la pratique de terrain, mettre en place une approche multidisciplinaire et ouverte sur la communauté pour assurer l'IEC destinée à la population en général; la formation des personnels destinés à la prise en charge psychosociale et hospitalière; l'intégration des valeurs culturelles positives pour consolider le réseau de soutien social [30].

Force est de reconnaître qu'à ce jour, des améliorations conséquentes ont été observées au Mali en ce qui concerne, l'acceptation de la maladie, l'absence de stigmatisation, de rejet ou de condamnation morale des malades, bien que ces résultats ne soient pas encore à la hauteur des efforts consentis dans ce sens.

Malgré tout, la situation actuelle des PVVIH n'est pas des plus dramatiques qui soient. La maladie est de plus en plus acceptée par la société et la famille, qui dans certains cas forment autour du malade un anneau de solidarité qui est encore plus important à ses yeux que toute autre forme de soutien. Cette évolution des comportements est la conséquence de l'évolution thérapeutique car de nos jours, être malade du SIDA n'est plus synonyme de mort imminente, mais plutôt de maladie chronique. La famille sait que le malade peut toujours avoir une vie normale en terme de qualité et de durée, à condition d'avoir une bonne hygiène de vie et une observance stricte au traitement ARV.

1.3. Prise en charge des infections opportunistes et ARV

Le régime thérapeutique préconisé par l'IMAARV pour le traitement du SIDA au Mali [13].

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre la charge virale indécélable et au mieux de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter la durée et la qualité de vie des patients.

C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part des personnels soignants.

Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou à un inhibiteur de protéase (IP). Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour le pays.

Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali et seront nécessairement prés-qualifiés par l'OMS.

L'indication du traitement chez l'adulte et chez l'adolescent sera fonction de l'état clinique et immunologique du patient. Le praticien prendra en compte la disponibilité ou non du dosage des lymphocytes TCD4. Le schéma de première ligne pour le VIH 1 associe deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase Inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Le régime préférentiel en première intention pour le VIH1, devant couvrir les besoins en traitement de 80% des malades nouvellement inclus, est le suivant : Stavudine(D4T) + Lamivudine(3TC) + Névirapine(NVP) ou Triomune. Ce schéma a été recommandé par l'OMS en 2003. Les régimes alternatifs seront utilisés en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs molécules du schéma préférentiel de première ligne. La molécule incriminée sera ainsi remplacée.

Une enquête menée dans 23 pays à ressources limitées (17 pays africains, 3 pays d'Asie, 2 pays d'Amérique Latine, 1 pays d'Europe) par l'OMS en 2006 dans le but d'évaluer les recommandations de 2003 montre que les

pourcentages d'adultes et d'enfants sous régimes de première ligne et de deuxième sont respectivement de 96% et 99%. Selon la même enquête le taux de prescription de D4T+ 3TC+NVP est de 60% chez les adultes et celui de AZT+3TC+NVP de 56% chez les enfants en première ligne.

Au Mali le nombre de patients initiés sous ARV de novembre 2001 à décembre 2006 est de 11 263 (dont 7940 suivis régulièrement) pour une prévision de 9750. Pour la fin des années 2007, 2008 et 2009, le plan sectoriel prévoit respectivement 15 000, 21 000 et 26 000 patients sous ARV. Soixante pourcent des patients sont sous le régime D4T+3TC+NVP. Des efforts sont donc à fournir afin d'améliorer le suivi.

La toxicité à long terme du D4T (lipodystrophie et neuropathies sévères) a ramené l'OMS en 2006 à la révision des schémas de première ligne qui préconisent en première intention [(AZT ou D4T) ou (Ténofovir :TDF ou Abacavir :ABC)] + [3TC ou Emtricitabine] +[NVP ou Efavirenz). L'AZT et le TDF sont considérés comme préférentiels. Toutefois le D4T pourrait être utilisé en cas de toxicité à l'AZT ou du Ténofovir ou le réserver pour la 2ème ligne. Il y a cependant des inquiétudes car la majorité des pays à ressources limitées ont appliqué le schéma de 1^{ère} première ligne recommandé par l'OMS et certains pays ne peuvent passer à l'échelle sans le D4T.

La prise en charge étant globale, des difficultés ont été rencontrées :

- Accès limité au suivi biologique
- Accès limité aux médicaments anti-opportunistes
- L'insuffisance de formation et de motivation du personnel
- La non harmonisation des procédures de gestion et de recueil des données

De nombreux défis sont aussi relevés ; il s'agit de :

- L'Intégration de la prise en charge du VIH/SIDA dans le système de soins en particulier dans la prise en charge globale des maladies de l'adulte et de l'adolescent (PCIMAA).
- La mise en place d'un mécanisme de financement durable
- Le renforcement de la dynamique sous régionale
- Enfin l'accès universel à la prévention et aux soins d'ici 2010 selon l'OMS.

Les infections opportunistes sont fréquentes et graves. Deux études descriptives faites dans le service de médecine interne et le service des maladies infectieuses de l'hôpital du Point G à Bamako ont permis de déterminer les étiologies des diarrhées qui sont dominées par la cryptosporidiose et l'isosporose avec une forte léthalité.

Le service de chirurgie générale et digestive du CHU Le Dantec de Dakar a identifié les pathologies infectieuses vues en urgence. Il s'agit essentiellement de suppurations ano-rectales.

Le profil clinique et bactériologique des infections urinaires associées au VIH et au SIDA décrit dans le service des maladies infectieuses de l'hôpital du Point G de Bamako est dominé par la pyélonéphrite.

La tuberculose reste l'affection opportuniste la plus fréquente dans les pays à ressources limitées. Une étude rétrospective menée dans le service de pneumologie du CHU Yalgado Ouédraogo à Ouagadougou montre que ce sont les pneumopathies bactériennes et la tuberculose qui sont responsables de la plus forte morbidité et mortalité chez les patients atteints du VIH et du SIDA. La forme pulmonaire à microscopie négative est fréquente dans le service de pneumologie de l'hôpital du Point G de Bamako.










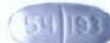

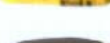






La maladie de Kaposi au cours du VIH et du SIDA est répertoriée lors d'un travail prospectif dans le service des maladies infectieuses de l'hôpital du Point G.

Si des évolutions significatives ont eu lieu dans la prise en charge antirétrovirale des patients, la gestion des effets secondaires reste difficile. Au cours d'une étude prospective transversale dans le service de dermatologie du CHU Le Dantec, les auteurs décrivent les effets secondaires cutanés qui se voient avec toutes les classes thérapeutiques.

L'observance est le garant de l'efficacité thérapeutique. Les facteurs de mauvaise observance sont identifiés lors d'une enquête longitudinale dans le service des maladies infectieuses et à la pharmacie hospitalière de l'hôpital du Point G de Bamako.

Tableau III : Les molécules antirétrovirales [31].

| DCI | Nom de spécialité | Posologie (nombre total de gélule par jour) |
|---|--------------------|---|
| Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse | | |
| Didanosine (DDI) | Videx | 1gél. à 400mg x 1 / jour |
| Lamivudine (3TC) | Epivir | 1gél. à 150mg x 2 / jour |
| Stavudine (D4T) | Zérit | 1gél. à 40mg x 2 / jour |
| Zalcitabine (DDC) | Hivid | 1gél. à 0.75mg x3/j |
| Zidovudine (AZT, ZDV) | Retrovir | 1cp. à 300mg x2/j |
| Abacavir (ABC) | Ziagen | 1cp à 300mg x2/j |
| Ténofovir (TNV) | Ténofovir | 1cp à 300mg x1/j |
| Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse | | |
| Delavirdine (DLV) | Rescriptor | 2gél.à 200mg x3/j |
| Névirapine (NFV) | Viramune | 1gél.à 200mg x2/j |
| Efavirenz (EFV) | Sustiva ou Stocrin | 3gél.à 200mg x1/j |
| Inhibiteurs de la protéase | | |
| Indinavir (IDV) | Crixivan | 2gél. à400 mg x 3/j |
| Nelfinavir (NFV) | Viracept | 5gél. à 250mg x 2/j |
| Ritonavir (RTV) | Norvir | 6gél. à 100mg x 2/j |
| Saquinavir (SQV) | Invirase | 3gél. à 200mg x3/j |
| Amprénavir (AMP) | Agenerase | 8gél. à 150mg x2/j |
| Lopinavir (LPV) | Kaletra | 3gél. à 133/33mg x2/j |

| C.I.S.I.H. PITIE SALPETRIERE | | | | |
|---|--|---|---|---|
| Services des MALADIES INFECTIEUSES et TROPICALES (F. BRICAIRE) et de PHARMACIE (A. THUILLIER) | | | | |
| | MOLECULES | PRESENTATIONS | POSOLOGIES USUELLES | |
| NRTI | RETROVIR® 250 mg (AZT) 300 mg |  | 250 mg x 2 / j 300 mg x 2 / j | |
| | VIDEX® 250 mg (DDI) 400 mg |  | 250 mg / j < 60 kg 400 mg / j > 60 kg | |
| | HIVID® (DDC) 0.75 mg |  | 0.75 mg x 3 / j | |
| | EPIVIR® 150 mg (3TC) |  | 150 mg x 2 / j | |
| | ZERIT® 30 mg (D4T) 40 mg |  | 30 mg x 2 / j 40 mg x 2 / j | |
| | COMBIVIR® (AZT 300 mg + 3TC 150 mg) |  | 1 cp x 2 / j | |
| | ZIAGEN® 300 mg (ABACAVIR) |  | 300 mg x 2 / j | |
| | TRIZIVIR® (AZT 300 mg + 3TC 150 mg + ZIAGEN 300 mg) |  | 1 cp x 2 / j | |
| | NNRTI | VIRAMUNE® 200 mg (NEVIRAPINE) |  | 1 cp / j pendant 15 j puis 1 cp x 2 / j |
| | | SUSTIVA® 200 mg (EFAVIRENZ) |  | 600 mg / j le soir au coucher |
| IP | NORVIR® 100 mg (RITONAVIR) |  | 600 mg x 2 / j (en doses progressives au début) | ou en booster pharmacologique à 100 mg x 2 / j |
| | CRIVAN® 400 mg (INDINAVIR) |  | 800 mg x 3 / j | RITO 100 mg x 2 IDV 400 mg x 2 * |
| | VIRACEPT® 250 mg (NELFINAVIR) |  | 750 mg x 3 / j ou 1250 mg x 2 / j | |
| | INVIRASE® 200 mg (SAQUINAVIR) |  | 600 mg x 3 / j | RITO 100 mg x 2 SAQUI 800 mg x 2 * |
| | FORTOVASE® 200 mg SAQUI (EOF) |  | 1200 mg x 3 / j | RITO 100 mg x 2 EOF 800 mg x 2 * |
| | AGENERASE® 150 mg (AMPRENAVIR) |  | 1200 mg x 2 / j | RITO 100 mg x 2 AMP 600 mg x 2 * |
| | KALETRA® (LOPINAVIR 133.3 mg + RITONAVIR 33.3 mg) |  | 3 gel x 2 / j | |
| | HYDREA® 500 mg |  | 500 mg x 2 / j | |

Document à usage interne du service
Septembre 2001

C. KATLAMA
H. AIT MOHAND
M. H. FIEVET
G. LECISO

* sous réserve de dosages pharmacologiques

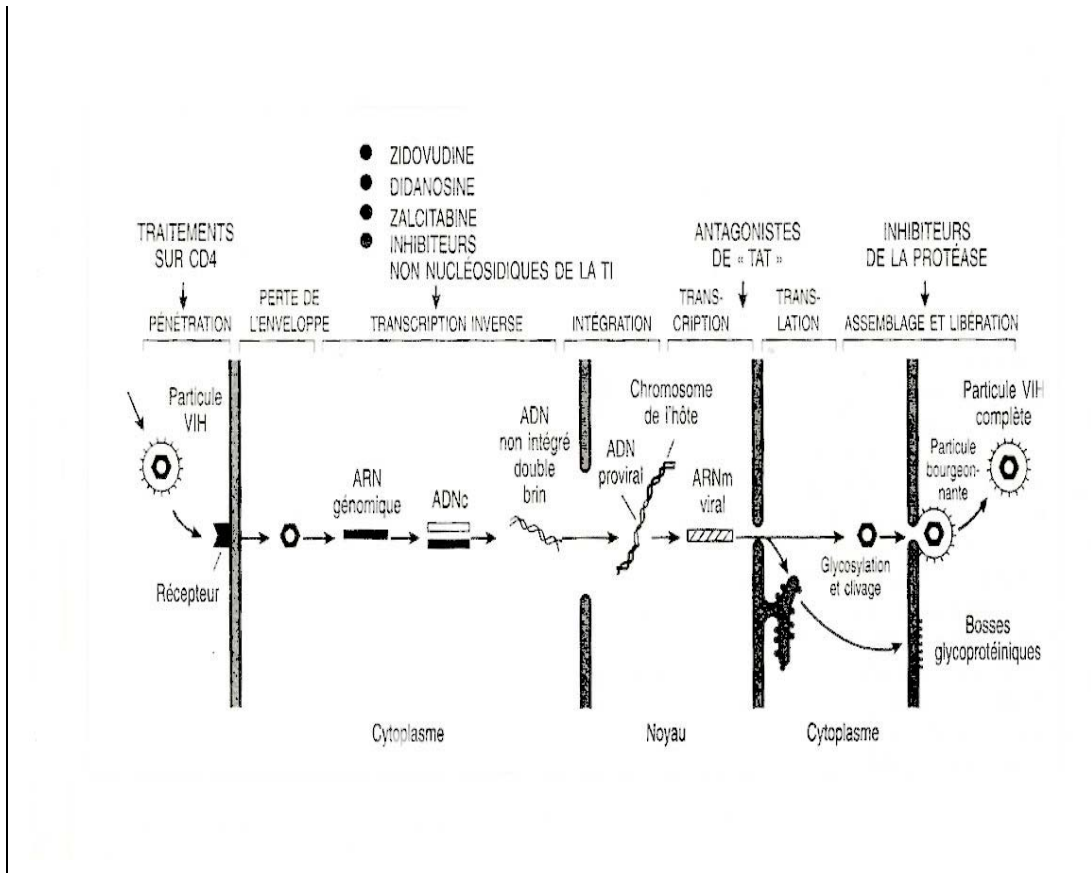


Figure 9 : Les cibles des antirétroviraux. Va. Hirsch MS: AIDS clinical Review N.Y., Marcel Dekker, 1990, p. 238

Bilan pré-thérapeutique [37].

Ce bilan initial permet d'apprécier les capacités physiques du patient, de rechercher et traiter les pathologies intercurrentes

Bilan initial [37].

Le bilan initial d'un patient séropositif pour le VIH doit comporter les examens suivants :

- NFS-plaquettes, transaminases,
- Charge virale plasmatique (ARN VIH), taux des lymphocytes CD4 et CD8,
- Sérologies VHB, VHC, syphilis, toxoplasmose, CMV,
- IDR à la tuberculine, radiographie du thorax.

Suivi [37].

Le suivi est réalisé tous les 3 à 6 mois en l'absence de traitement rétroviral (tous les 4 à 6 mois si CD4 > 500 et tous les 3 mois si CD4 entre 200 et 400) et tous les 3 mois en cas de traitement antirétroviral : NFS-plaquettes, CD4 et CD8, ARN-VIH, transaminases et selon le traitement : glycémie, lipase, triglycéridémie, cholestérol. Avec les résultats de la sérologie et du bilan initial, la procédure de prise en charge commence :

- Jour 1 : On procède à l'examen clinique incluant le poids, la recherche d'une grossesse chez une femme en l'âge de procréer, l'éducation thérapeutique du patient, NFS ou hématicrite si utilisation AZT, les transaminases, la créatinémie, et la glycémie en fonction des ATCD personnels et familiaux et l'utilisation des IP, la radiographie pulmonaire en cas de symptômes pulmonaires, et la numération des CD4 si disponible.
- Jour 15 : l'examen clinique inclut le poids, l'évaluation de l'observance et de la tolérance, les transaminases en cas de signes d'appel sous Névirapine.
- Mois 1 : l'examen clinique inclut le poids, l'évaluation de l'observance, la NFS ou l'hématocrite en cas d'utilisation d'AZT, les transaminases en utilisation INNTI/DDI ou de signes d'appel. Après le 1^{er} mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme mensuel jusqu'au bilan du douzième mois.
- Mois 3 : l'examen clinique inclut le poids, l'évaluation de l'observance, l'examen biologique en cas de signes cliniques d'appel.
- Mois 6, Mois 12, Mois 18, Mois 24 : l'examen clinique inclut le poids, l'évaluation de l'observance, la tolérance, l'efficacité clinique et immuno-virologique, la glycémie et le bilan lipidique si utilisation d'IP.

2. Le point sur les facteurs liés à la biologie du virus au cours du traitement

Le VIH est un rétrovirus dont le génome est hautement variable, à chaque réplication, des variants émergent (44 ; 45 ; 46) qui aujourd'hui posent un défi à la prise en charge thérapeutique des malades. C'est pour cela, que les combinaisons thérapeutiques ont été formulées (r) pour empêcher des mutants de se multiplier et conduire à l'échec du traitement, la dégradation de l'état du malade et par conséquent à son décès.

Depuis la découverte du virus en 1985, sa diversité génétique a évolué (38 ; 39; 40; 41; 42; 43) en même temps que sa prévalence, qui d'abord était 8,41% selon l'enquête de Maiga et coll (1993), [14] et a drastiquement baissé, avec un taux d'infection à 1,7 selon EDS/M III en 2001 ensuite à 1,3% en 2006 (4). La diversité génétique était surtout limitée au sous-type A au cours des premières années de l'épidémie (15), mais elle s'accroît de plus en plus avec l'existence des formes recombinées circulantes [38 ; 39 ; 40], cette diversité aurait probablement comme corollaire l'apparition des souches fortement virulentes avec une capacité multiplicative très renforcée.

La persistance de la maladie serait due à un échec thérapeutique résultant de l'apparition des mutants soit par :

- une sélection médicamenteuse due à la pression thérapeutique, c'est-à-dire une élimination d'une population qui serait sensible au médicament en épargnant les variants résistants (40)
- une transmission des variants résistants d'une personne à une autre (47 ; 48).

Ainsi il a été démontré qu'une bonne observance garantirait une longue efficacité des médicaments et aussi d'autres facteurs liés au patient doivent être identifiés.

3. Point sur les facteurs liés à l'observance

3.1 Définition opérationnelle

L'observance est la capacité d'une personne à prendre un traitement selon la prescription donnée (16 17 18 19). L'observance représente la clé du succès thérapeutique. Il pose un problème essentiel pour le suivi médical des personnes ; étant donné que le traitement nécessite une prise régulière et prolongée à moyen et long terme. L'observance est un phénomène dynamique. A l'observance s'ajoute :

- l'adhésion qui est le degré d'accord du patient au traitement. C'est pourquoi la prescription d'ARV doit être une décision informée et partagée entre le patient et le prescripteur (20.21).

- La compliance est le respect du rythme des prises médicamenteuses (21).

Cependant, il y a plusieurs moyens pour évaluer l'adhérence au traitement

Evaluation de l'observance

Il n'existe pas de méthode de mesure universelle de l'observance, cependant certaines méthodes ont été mises en place et expérimentées. Ces méthodes sont très diverses et varient en fonction des objectifs recherchés. Pour pallier à un tel manque, il est préconisé de croiser les différents types d'outils entre eux (objectifs/subjectifs), afin d'obtenir une approximation plus juste de l'observance. On distingue les méthodes suivantes (22 ; 23 ; 24) :

- l'évaluation par le prescripteur ;
- l'auto-questionnaire (questions claires, non culpabilisantes). Son avantage est peu coûteux et il est facile à utiliser ;
- le carnet journal : il précise le rythme des prises ;
- Le taux de renouvellement des ordonnances, la fréquence aux rendez-vous, l'implication du pharmacien ;
- la biologie : le dosage plasmatique, urinaire, salivaire les marqueurs biologiques ;
- l'observation directe qui correspond à la prise effective ;
- le dénombrement des comprimés rapportés : il est facile à utiliser et peu coûteux ;

- le pilulier électronique : c'est une boîte de médicament avec un dispositif électronique de comptage incorporé. C'est un procédé très cher avec possibilité de détournement d'un comprimé de la part du patient. Cette méthode expérimentale n'a pas été retenue en clinique.

-

Au Mali; trois méthodes sont retenues à savoir l'entretien; l'auto-questionnaire; le taux de renouvellement des ordonnances (23).

Ceci a permis d'identifier les différents facteurs associés à l'observance et qui seraient liés au patient, au traitement, à l'entourage du patient et au professionnel de la santé (tableau III).

3. 2 Facteurs déterminant l'observance

Plusieurs facteurs influencent l'observance du traitement; ces facteurs sont définis en fonction des déterminants (25).

Tableau III : Déterminants et facteurs de l'observance (25)

| Déterminants | Facteurs |
|---------------------------|--|
| patient | Accessibilité géographique et financière; analphabétisme; promiscuité; croyance religieuse; représentation sociale et culturelle du VIH et du SIDA |
| traitement | Complexité du traitement; restriction alimentaire; effets indésirables et secondaires |
| entourage | Confidentialité; stigmatisation; rejet; discrimination; soutien; tradipraticien; croyance religieuse; représentation socioculturelle. |
| Professionnel de la santé | Relation soignant/patient; niveau de connaissance de l'infection à VIH; charge de travail; gestion de la confidentialité |

3.3 Avantages et inconvénients

3.3.1. Avantages de l'observance

L'observance est primordiale dans le cadre du traitement de l'infection à VIH car celui-ci est un virus très changeant qui s'adapte vite et effectue des mutations qui le rendent encore plus puissant dans l'organisme (25). En pratiquant l'observance au traitement prescrit, on améliore l'état de santé ainsi que le prolongement de la vie, la réduction des infections opportunistes, la réduction des dépenses liées à la PEC (26).

3.3.2. Inconvénients de la non-observance

Lorsque le patient est non observant, cela signifie qu'il n'utilise pas les médicaments conformément à la prescription. Ce qui aura pour conséquences l'aggravation de la maladie ; la réapparition des infections opportunistes, les résistances aux médicaments, l'échec au traitement antirétroviral (25).

3.4. Les problèmes liés à l'observance

L'observance est la résultante de nombreux facteurs quasiment indissociables. Ces facteurs sont liés au virus, à la maladie elle-même, au patient, à l'équipe soignante dans sa globalité (médecins, infirmiers, pharmaciens, psychologues, membres associatifs,...), aux médicaments avec ses effets « positifs » et ses effets secondaires, à la famille et à la communauté. Les causes liées à ces difficultés d'observance sont entre autres (25) :

- les ruptures d'approvisionnement en médicaments ;
- les problèmes d'accessibilité géographique et/ou économique ;
- la complexité du régime thérapeutique : la prise des médicaments aux heures de repas peut poser des problèmes au patient (troubles digestifs à titre de vomissements, liés à la prise des médicaments) ;
- les formes galéniques peu adaptées en raison du goût ou de la présentation ; les ARV ne sont pas toujours disponibles sous des formes faciles ou agréables à prendre par les patients ;
- la non-information de l'entourage a pour conséquence la difficulté de l'administration des médicaments devant une tierce personne ; ou la non-administration en cas d'indisponibilité de la personne en charge du patient ;

-la lassitude de la prise des médicaments chez des patients qui se portent beaucoup mieux.

4. Facteurs nutritionnels

Bien avant que n'apparaisse l'épidémie du SIDA en Afrique au début des années 80, les interactions synergiques entre l'infection, l'état nutritionnel et la fonction immunitaire étaient reconnues.

Les maladies infectieuses, même bénignes, influencent l'état nutritionnel et inversement. Presque toute carence en nutriment, si elle est suffisamment grave, affaiblira la résistance à l'infection (27)

Les infections affectent l'état nutritionnel en diminuant l'apport alimentaire et l'absorption des nutriments, en augmentant l'utilisation et l'excrétion des protéines et des micronutriments alors que le corps met en place sa <<réponse à la phase aigue>> face à l'invasion de pathogènes. Anorexie, Fièvre et catabolisme des tissus musculaires accompagnent souvent la réponse à la phase aigue. Les infections provoquent également la libération des cytokines pro-oxydants et d'autres types à réaction d'oxygène. Cela mène à une utilisation accrue des vitamines <<antioxydantes>> (par exemple, vitamine E, vitamine C, bêta carotène) et à la séquestration en complexes de plusieurs minéraux (par exemple, fer, zinc, sélénium, manganèse, cuivre) qui sont utilisés pour former les enzymes anti oxydantes. Le <<stressoxydant>> se présente quand il existe un déséquilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants, causant encore plus de lésions pour les cellules, les protéines et les enzymes (27).

La relation entre le VIH et la nutrition pourrait bien être plus compliquée que la relation entre la nutrition et d'autres maladies infectieuses car le virus s'attaquent directement aux cellules du système immunitaire qu' il détruit.

Les carences nutritionnelles affectent la fonction immunitaire de certaines manières risquant d'influencer l'expression et la reproduction virale affectant alors davantage la progression de l'infection par le VIH et la mortalité connexe. Par exemple, le stressoxydant pourrait accélérer indirectement la reproduction du VIH. (27)

L'infection par le VIH affecte également la production d'hormones, telles que le Glucagon, l'insuline, l'épinéphrine et le cortisol qui participent au métabolisme des glucides, protéines et graisse. Des niveaux élevés de ces hormones entraînent une perte de poids et le syndrome d'atrophie que l'on constate chez la plupart des patients adultes atteints du SIDA(28)

La bonne prise en charge thérapeutique des patients malades du Sida nécessite un état général assez bon du patient. Dans les pays endémiques, la prévalence de l'infection au VIH se superpose avec celle de la malnutrition. L'altération de l'état général du patient empêcherait la métabolisation des médicaments en changeant ainsi sa pharmacocinétique et sa biodisponibilité. La relation entre le VIH, le SIDA et la malnutrition présente un exemple classique du cycle vicieux bien reconnu de dysfonctionnement immunitaire, maladies infectieuses et malnutrition. Les changements dans la fonction immunitaire dus à la malnutrition sont très analogues à ceux provoqués par le VIH et le SIDA. La recherche récente (ref), dont une grande partie en Afrique, indique que l'état nutritionnel peut influencer l'évolution de la maladie du VIH chez les adultes et le suivi des individus séropositifs. C'est devant cette situation que l'IMMAARV préconise au cours de la prise en charge thérapeutique des patients, l'utilisation des fortifiants. Ainsi, des études comme celle de **Tall** (27) recommandent un régime varié et équilibré avec un apport en vitamines, du calcium et du fer.

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

1. Le contexte institutionnel de la prise en charge thérapeutique

La création du Haut Conseil National de lutte contre le SIDA est une réponse des hautes autorités du Mali à l'extension de l'épidémie, cette structure transversale est placée sous l'autorité du président de la république (décret de création). Ce haut conseil a sous sa tutelle les cellules sectorielles de lutte au niveau de tous les départements ministériels couvrant les secteurs d'activité du gouvernement. En plus, les démembrements du haut Conseil existent dans les 8 régions administratives. Ce maillage du pays secteur par secteur devrait permettre la prise en charge de tous les patients sur tout le territoire national. Ainsi, si l'objectif était de couvrir les besoins du pays en ARVs, leur accessibilité se révèle limitée car il y avait seulement 3 sites prescripteurs, tous à Bamako pour une population de 800.000 séropositifs (36). Aujourd'hui, l'objectif est d'offrir des soins à 21.000 patients autour de 8 sites prescripteurs soit une moyenne de 2500 patients par site. Si la communauté internationale soutient ce programme jusqu'à ce jour, il revient au pays de chercher des voies internes de financement de la gratuité de la prise en charge qui ne couvre que les antirétroviraux en laissant le traitement des maladies opportunistes aux patients (exception faite à la tuberculose).

Certes l'IMAARV a la tutelle du schéma thérapeutique et de l'accessibilité aux antirétroviraux, nous devons signaler le manque de réseau de surveillance de la dynamique de la susceptibilité des souches virales aux médicaments au niveau des sites sentinelles.

2. Facteurs liés au virus

Les récentes données sur la situation de l'épidémie donnent une tendance à la baisse (4) qui contraste avec les données moléculaires sur les populations circulantes de VIH au Mali et dans la sous-région. Avec une prévalence de 3% (15), les sous-types circulants étaient limités au sous-type A (85%) au Mali, Sous-type C dans la partie australe de l'Afrique[ref] aujourd'hui avec une prévalence de 1,3%, la diversité génétique s'est élargie au Mali[38 ;39], avec des

formes recombinantes de plusieurs sous-types (AD, AG, Complexe CRF09), il y a une indication de la complexité épidémiologique de l'infection qui a des conséquences néfastes au niveau de la prise en charge, augmentation de la capacité multiplicative voire de la virulence mais aussi sa capacité de résistance aux antirétroviraux. Aussi, cette dynamique populationnelle ne se limite pas au Mali situé au cœur de l'Afrique de l'Ouest mais s'étend à ses voisins qui présentent aussi un taux élevé de recombinaison génétique de ces souches virales (41; 42; 43). La mobilité de la population malienne surtout vers les pays à forte prévalence ajoute une autre dimension à la problématique de la prise en charge.

3. Les facteurs liés à l'observance

Nous estimons que chaque facteur identifié doit être suivi lors la prise en charge afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique. Malgré l'existence des moyens d'évaluation de l'observance, la meilleure approche réside dans l'information du patient et aussi le suivi de la toxicité des médicaments sur le plan biologique sur la base des effets indésirables qui varient d'un patient à l'autre. Le schéma biologique doit être flexible pour une meilleure substitution des molécules.

4. Facteurs nutritionnels

En Afrique et notamment au Mali se superposent malnutrition ; endémies parasitaires, virales et bactériennes (27). Ainsi un patient malnutri présente des préférences pour une rapide multiplication virale en raison d'un système immunitaire affaibli. Il devient impérieux que des programmes de nutrition axent sur l'enrichissement des aliments par des vitamines et des sels minéraux comme préconisé par l'étude de Tall (27) pour les patients du SIDA. La lutte contre les endémies parasitaires, virales et bactériennes qui sont à la base de la malnutrition dans nos pays permettra de réduire le niveau d'exposition de nos populations les soustrayant ainsi à des risques de co-infection dont l'implication sur les mécanismes immunitaires n'est pas totalement élucidée.

CONCLUSION

Dans le domaine de la thérapeutique anti-infectieuse, les traitements antirétroviraux ont permis l'une des plus grandes avancées en matière de lutte contre le VIH et le SIDA. L'introduction des ARVs au Mali a suscité un engouement important auprès des praticiens et des personnes affectées par le VIH. La problématique actuelle de l'infection à VIH et le SIDA se résume dans le contexte suivant : une épidémie non encore maîtrisée et à croissance exponentielle dans les PVD, une prise en charge qui connaît encore plusieurs difficultés cristallisant cependant beaucoup d'espoir. Le but de notre étude était de mettre en exergue les défis de la prise en charge thérapeutique des PVVIH au Mali.

Au terme de notre étude, il ressort que :

- Les données moléculaires sur les populations circulantes du VIH au Mali et dans la sous région montre une augmentation contrairement aux données récentes sur la situation de l'épidémie qui a une tendance à la baisse.
- La diversité génétique s'est élargie au Mali, avec des formes recombinantes de plusieurs sous types.
- Les facteurs liés à l'observance doivent être suivis lors de la prise en charge afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique.
- L'état nutritionnel est élément important pour l'efficacité des antirétroviraux.
- La prise en charge thérapeutique est ralentie par les difficultés scientifiques, technologiques, éthiques, sociales, économiques, politique et organisationnelles ;

- De nombreuses structures privées et publiques sont engagées dans la PEC thérapeutique ;
- La mise au point et la mise à disposition des thérapeutiques antirétrovirales plus efficaces est plus que jamais à l'ordre du jour.

Il revient aux différents acteurs de la recherche de se saisir de ces informations pour un usage qui servirait favorablement la cause de la prise en charge thérapeutique des PVVIH au Mali

Cette étude, nous interpelle sur les insuffisances et les solutions à apporter pour améliorer la PEC thérapeutique des PVVIH au Mali. Pour cela nous recommandons :

RECOMMANDATIONS

A l'endroit des décideurs et autres autorités politiques et scientifiques des pays Africains

- Solliciter l'adhésion de tous les pays africains et rechercher leur participation active à l'effort international d'une amélioration de la prise en charge des PVVIH ;
- Suivre le niveau de résistance des souches de VIH par la création des sites sentinelles couvrant tout le pays.
- Mettre en place un réseau africain de surveillance des souches résistantes aux ARVs

A l'endroit des décideurs et autres autorités politiques et scientifiques du Mali

- Mettre en place des cellules nationales de réflexion sur la prise en charge des PVVIH pour l'amélioration de leur PEC.
- Intégrer la prise en charge du traitement des maladies opportunistes dans le paquet de traitement des patients.
- Mettre en échelle des régimes alimentaires spécifiques aux malades SIDA.

Aux équipes médicales

- Evaluer toutes les combinaisons thérapeutiques pour les effets secondaires afin d'améliorer l'observance.
- Accentuer les efforts pour l'éradication des parasitoses et des maladies bactériennes qui sont susceptibles d'être des maladies opportunistes au cours du SIDA.

Aux patients

- Suivre les prescriptions du médecin, les conseils du pharmacien dispensateur,

- Etre assidu aux séances de contrôles biologiques pour le suivi de l'effet toxique des ARV.

A l'entourage des PVVIH

- Eviter tout geste, acte ou attitude de stigmatisation à l'endroit des malades
- Soutenir sur le plan moral et psychologique car le traitement prolonge le temps et la qualité de la vie des PVVIH.

REFERENCES

1. **Site web** « la conférence hippocrate.com »
2. **Kajeu Ouadjiemom Patrick-Joel.** 2008. Attitudes, connaissances et rôle des accompagnateurs face au VIH/SIDA en milieu hospitalier de Bamako. Thèse de médecine, FMPOS,
3. **ONUSIDA/OMS. 2007.** Rapport sur l'épidémie mondiale du SIDA.
4. **Ministère de la santé du Mali. 2007.** Enquête Démographie et de Santé 2006, EDSIV, CPS/MS, DNSI.
5. **Thierry BOTORO. 2005.** Evaluation des infections opportunistes au cours du traitement ARV dans le cadre de l'IMAARV. Thèse de médecine, Bamako, FMPOS, 05M227
6. **ONUSIDA/OMS. 2002.** Le point sur l'épidémie mondiale du VIH/SIDA. Genève, Décembre.
7. **www.pasteur.fr/actu/presse/com/dossiers/Sida/découverte.htm.**
Consulté le 25 octobre 2007
- 8 **www.hiv-sida.com/historique2.Shtml** .Consulté le 29 octobre 2007
9. **http://georges.dolisi.free.fr/physiopathologie/Sida_description.htm.**
Consulté le 02 septembre 2007
10. **<http://sebiv./france.com/descrip.htm>** Consulté le 05 janvier 2008
11. **<http://membres.lycos.fr/renejacquemet/expo/sida.html>** Consulté le 13 janvier 2008
12. **Rouzioux C. 1995.** Prevention of maternal HIV transmission. Practical guidelines. Drugs, 49 (Suppl 1) : 17-24 ; discussion 38-40.

- 13. Traore H. A.** 2007. Prise en charge antirétrovirale de l'infection à VIH au Mali. Malimed, P.3
- 14. Haut conseil national de lutte contre le Sida.**_Rapport National UNGASS 2008. Période : janvier 2006-décembre 2007
- 15. Peeters M, et coll.** 1998. Genetic subtypes of HIV type 1 and type 2 strains in commercial sex workers from Bamako, Mali. *Aids Res Hum Retrovirus*. 1998 Jan 1; 14(1):51-8.
- 16. CARRIERI M P, CAILLTON V, LEMOING V, SPIRE B, DELLAMONIACA.** 2001. L'observance au traitement de type HAART: résultats de la cohorte nationale APROCO. *Journal of acquired immune deficiency syndrome*; 28: 232-239
- 17. C. Tourette-Turgis, M. Rébillon L. Pereira-Paulo.** " De l'adhésion à l'observance thérapeutique : réunir les conditions d'une primo-observance et développer une multiplicité d'interventions dans la durée." *Counseling, Santé et développement*, Dossier N° 1, Mars 2005 [En ligne] http://www.counselingvih.org/fr/dossiers/dossier_pdf_doc/dossier_observance_mars04_complet.pdf [24 mai 2005]
- 18. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, et al.** Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 1 (43):78-84.
- 19. ORELL C, BANGSBERG Dr, Badri et Wood.** Adherence is not a barrier to successful antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*, 2003, 17, 1369-1375
- 20. Delfraissy- JF** Suivi ARV 2002 chap 5.
- 21. Delfraissy J.F.** (sous la direction de) (2002). Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport 2002. Recommandations du groupe d'experts. (chap. 7, p. 75). Ed. Flammarion

22. M. Enriquez, P. Gore, M. O'Connor, D. McKinsey (2003). The index of readiness as a predictor of adherence. An International Conference on Adherence to Antiretroviral Therapy, December 4-7, 2003, Dallas, Texas, USA [abstract]

23. OUMAR AA, DAO S, DIAMOUTENE A, COULIBALY S, KOUMARE B, MAIGA II, MARIKO E. 2007. Les facteurs associés à l'observance du traitement antirétroviral à l'hôpital du point G. Mali Médical, p 18-21.

24. SANOGO A, ADOU K, N'DRI Y, BLEU T, OUATTARA S, AKA K. 2003. Prise en charge thérapeutique par les antirétroviraux des personnes vivant avec le VIH/SIDA. Expérience de l'hôpital militaire d'Abidjan. Rev. Inter. Des Services de Santé des Forces Armées ; 76 (1) : 40 – 44

25. Formation en counseling du VIH/SIDA. 2005. Manuel de référence JHPIEGO Mars.

26. OMS Initiative VIH/SIDA et infections sexuellement transmissibles. Sécurité et efficacité des traitements antirétroviraux chez l'adulte plus particulièrement en situation de ressources limitées. WHO/HSI/2000.

27. Mme N'DIAYE Mariam TALL. 2003. Etude des problèmes nutritionnels au cours de l'infection à VIH à l'hôpital national du point G : à propos de 48 cas. Thèse de médecine, Bamako, FMPOS.

28. http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2008/2008-15/2008-15-180.pdf; Consulté le 07 février 2008

29. http://forum.doctissimo.fr/doctissimo/sida/delai-suffisant-semaines-sujet_151643_1.htm, Consulté le 09 mars 2008

30. http://sidanet.refer.org/webapps/komplete/index.php?KTURL=mod_article.html&page=766, Consulté le 10 Mai 2008.

31. Infection à VIH et SIDA. In: CMIT, ed. E Pilly Montmaron Cy: 2M2 ed; 2006: 89.1, p482

- 32. Malintrop Afrique, 2002, John Libbey.**
Eurotest, Paris p 589, Virus de l'immunodéficience humaine
- 33. Zoungarana C.M.** La situation de l'infection à VIH au Sahel
Rapport de synthèse d'une analyse situationnelle de neuf pays du Sahel
Janvier 1999. Division recherche CERPOD.
- 34. PSI. Mali, Projet jeune.** Prévention du VIH/SIDA, Bamako, décembre 2003
- 35. Cours de maladies infectieuses 5^{eme} médecine 2004-2005 (57)**
- 36. Ministère de la santé du Mali.** Enquête Démographie et de Santé 2001, EDSIII, CPS/MS, DNSI 200.
- 37. Ministère de la Santé du Mali.** Politique de prise en charge des antirétroviraux di VIH/SIDA. 2006.
- 38. Immamichi H, Koita O, DAO S, et coll. 2008.** Identification and Characterization of CRF02-AG, CRFO6_cpx and CRF09 cpx recombinant subtypes in Mali, West Africa. AIDS Research and Hum. Retroviruses (sous presse).
- 39. Derache A, Maiga AI et coll.** 2008. Evolution of genetic diversity and drug resistance mutations in HIV-1 among untreated patients from Mali between 2005 and 2006. J Antimicrob Chemother. 62:456-463
- 40. Derache A, Traore O. et coll.** 2007. Genetic diversity and drug resistance mutations in HIV type 1 from untreated patients in Bamako, Mali. Antivir Ther, 12: 123-129.
- 41 Montavon C, Toure-Kane C. et coll.** 2002. CRF06-cpx : a new circulating recombinant form of HIV-1 in West Africa involving subtypes A , G, K, and J. J Acquir Immune Defic Syndr.29 :522-530.

- 42. Montavon C, Bibollet-Ruche F. et coll. 1999.** The identification of a complex A/G/I/J recombinant HIVtype 1 virus in various WestAfrican countries. *AIDS Res Hum Retroviruses*.10:1707-12.
- 43. Peeters M, Gueye A, et coll. 1997.** Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa. *AIDS*.11:493-8.
- 44. Ho DD, Neuman AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. 1995.** Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373:123-126.
- 45. Xei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH et al., 1995.** Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*, 373: 117-122 ;
- 46. Coffin JM. 1996.** HIV population dynamics *in vivo*: implications of genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*, 267: 483-489.
- 47. Ruelle J, Roman F, Vandenbrouke AT, Lambert C, Frqnsen K, Echahidi F, Pierqrd D, Verofstede, Van Laethem, Delforge ML, Vaira D, Schmit JC, Goubou P. 2008.** Transmitted drug resistance, selection of resistance mutations and moderate antiretroviral efficacy in HIV-2: analysis of the HIV-2 Belgium and Luxembourg database. *BMC Inf. Diseases*. 8:21, www.biomedcentral.com/1471-2334/8/21.
- 48. Sukasem C, Churdboonchart, Sirisidthi K, Riengrojpitak S, Chasombat S, Watitpum C, Piroj W, Tiensuwan M, Chantratita W. 2007.** Genotypic resistance mutations in treatment-naïve and treatment experienced patients under widespread use of antiretroviral drugs in Thailand: implications for further epidemiologic surveillance. *Jpn J. Infect. Disease* 60: 284-289.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom: TSITSOL MEKE

Prénom : Alice Ninon

Pays d'origine : CAMEROUN

Titre de la thèse : Défis de la prise en charge thérapeutique des personnes vivants avec le VIH/SIDA au Mali.

Année de soutenance : 2008

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la F.M.P.O.S. (Université de Bamako, Bamako, MALI)

Secteur d'intérêt : VIH/SIDA – Santé publique

RESUME. L'infection à VIH/SIDA constitue une crise mondiale sans précédent. Ses effets sont perceptibles dans tous les pays. Malgré les moyens de prévention et de traitement disponibles, elle se fait de plus en plus menaçante notamment dans les PVD. L'avènement des molécules antirétrovirales au milieu des années quatre vingt sonne comme une lueur d'espoir dans la prise en charge médicale du SIDA. L'enthousiasme qu'a suscité l'arrivée des trithérapies est depuis longtemps retombé. Certes, on meurt moins du sida qu'au début des années 90. Du moins dans les pays où les traitements sont accessibles. Mais la mortalité liée au VIH a depuis lors repris sa progression, ses causes ne cessent de se diversifier. Le SIDA doit se comprendre comme un défi dont on ne peut atténuer, ni la violence, ni la gravité. On peut toutefois constater que cette pandémie a suscité et édifié en vingt cinq ans de nombreuses recherches qui ont permises, la découverte de thérapies permettant non seulement d'améliorer la qualité de vie des malades du SIDA, bien que ne les guérissant pas, mais aussi de passer d'une sentence de mort certaine à une maladie chronique grave. A la lumière de ce travail il apparaît que des progrès ont été faits, toutefois il reste à décentraliser les soins, rendre gratuits le traitement des maladies opportunistes, mieux comprendre la biologie du virus, évaluer les meilleures combinaisons thérapeutiques afin d'optimiser l'observance et continuer la sensibilisation pour une meilleure prise en charge morale et psychologique des patients atteints du SIDA. Un régime alimentaire spécifique aux malades doit être disponible. La nécessité d'un effort de prévention accru, aussi une amélioration du dépistage et du conseil s'imposent pour ralentir la pandémie.

Mots clés : Prise en charge PVVIH, VIH/SIDA

Candidate's Profile

NAME: TSITSOL MEKE

FIRST NAME: Alice Ninon

Country of Origine: CAMEROON

Title: Challenges of therapeutic care for people living with HIV/AIDS in Mali.

Year of Defence: 2008

Place of Deposit: Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odontostomatology, University of Bamako, Bamako, Mali.

Area of Interest: HIV/AIDS, Public health

SUMMARY.

HIV/AIDS is an unprecedented global threat. Despite the availability of means of prevention and treatment, it is increasingly threatening especially in developing countries. The advent of antiretroviral agents in the mid-eighties sounds like a glimmer of hope in the medical care of AIDS. The enthusiasm aroused by the arrival of HAART has long been dropped. Now, there is less death than in the early 90s in countries where treatment is available. But the mortality associated with HIV is still spreading, its causes continue to be diversified. AIDS must be understood as a challenge which we can mitigate or weaken its violence, nor gravity. Any time we can see that this pandemic has created and built in twenty five years of extensive research which enabled the discovery of therapies that would not only improve the quality of life of AIDS patients, though does not heal, but also helped AIDS to move from a certain death sentence to a chronic serious. From this work, it appears that progress has been made, however it remains to decentralize care, make free treatment for opportunistic diseases, better understand the biology of the virus, assess the best combination therapy to optimize adherence awareness and continue to take greater moral and psychological burden of AIDS patients. A diet specific to patients must be available. The need for increased prevention efforts, also improved testing and counseling needed to slow down the pandemic.

Keywords: Persons living with HIV, HIV/AIDS