



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 218

**Évaluation de la tolérance de l'Éfavirenz chez les
enfants vivant avec le VIH au service de pédiatrie A du
CHU Mohamed VI**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/06/2023

PAR

Mr Oussama BOUABID

Né le 30/10/1995 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Tolérance - Éfavirenz - VIH - Effets indésirables - Traitement

JURY

Mr. M. Bouskraoui

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. N. Rada

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. N. Tassi

Professeur de Maladies Infectieuses

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقَالَ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

صدق الله العظيم

(طه 114)

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'Enseignement Supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ATMANE El Mehdi	Radiologie
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	BASRAOUI Dounia	Radiologie
ABOUCADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	BASSIR Ahlam	Gynécologie obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	BEN DRISS Laila	Cardiologie
ADMOU Brahim	Immunologie	BENALI Abdeslam	Psychiatrie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie biologique	BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie

AIT BENALI Said	Neurochirurgie	BENJILALI Laila	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie obstétrique
AMAL Said	Dermatologie	BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	BOURRAHOuat Aicha	Pédiatrie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	BOURROUS Monir	Pédiatrie

ANIBA Khalid	Neurochirurgie	BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	BSISS Mohammed Aziz	Biophysique
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie
CHAKOUR Mohammed	Hématologie biologique	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie cytogénétique
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	JALAL Hicham	Radiologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	KADDOURI Said	Médecine interne
CHRAA Mohamed	Physiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
DAHAMI Zakaria	Urologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	KISSANI Najib	Neurologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métabolique	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	LAOUAD Inass	Néphrologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie-générale

EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
EL IDRISI SLITINE Nadia	Pédiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	MARGAD Omar	Traumatologie-orthopédie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie mycologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	MOUFID Kamal	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
FADILI Wafaa	Néphrologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
FOURALJI Karima	Chirurgie pédiatrique	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
GHANNANE Houssine	Neurochirurgie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	OUALI IDRISI Mariem	Radiologie
GHOUNDALE Omar	Urologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie	QACIF Hassan	Médecine interne
HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie réanimation
RABBANI Khalid	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
RADA Nouredine	Pédiatrie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
RAIS Hanane	Anatomie Pathologique	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

SARF Ismail	Urologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
SORAA Nabila	Microbiologie-virologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique	ZYANI Mohammad	Médecine interne
TASSI Noura	Maladies infectieuses		

Professeurs Habilités (PH)

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique		
GEBRATI Lhoucine	Chimie		
LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAMMOUNE Nabil	Radiologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie-orthopédie
BAKZAZA Oualid	Chirurgie Vasculaire périphérique	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
BELLASRI Salah	Radiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie-pathologique
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation

EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
FENANE Hicham	Chirurgie thoracique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	DAMI Abdallah	Médecine Légale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	DARFAOUI Mouna	Radiothérapie
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	DOULHOUSNE Hassan	Radiologie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	EL FAKIRI Karima	Pédiatrie
AIT LHAJ El Houssaine	Ophtalmologie	EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	EL HAJJAMI Ayoub	Radiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	EL HAMD AOUI Omar	Toxicologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
AZIZI Mounia	Néphrologie	EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique
BELARBI Marouane	Néphrologie	EL MOUHAFID Faisal	Chirurgie générale
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation
BENYASS Youssef	Traumato-orthopédie	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	ESSAFTI Meryem	Anesthésie-réanimation
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
BOUMEDIANE El Mehdi	Traumato-orthopédie	FIKRI Oussama	Pneumo-phtisiologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	HAJHOUJI Farouk	Neurochirurgie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie

CHETTATI Mariam	Néphrologie	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
-----------------	-------------	----------------	-----------------------

JEBRANE Ilham	Pharmacologie	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Chirurgie générale
KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
LACHHAB Zineb	Pharmacognosie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
LAHMINI Widad	Pédiatrie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
LAKHDAR Youssef	Oto-rhino-laryngologie	SAYAGH Sanae	Hématologie
LALAOUI Abdessamad	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie-virologie	SBAI Asma	Informatique
LGHABI Majida	Médecine du Travail	SLIOUI Badr	Radiologie
MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques	WARDA Karima	Microbiologie
MOUGUI Ahmed	Rhumatologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
NASSIH Houda	Pédiatrie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
RACHIDI Hind	Anatomie pathologique	ZOUITA Btissam	Radiologie
RAFI Sana	Endocrinologie et maladies métaboliques		

LISTE ARRETEE LE 03/04/2023



DEDICACES



اللَّهُ

الحمد لله على ما باركت لنا يا الله في سعيينا، فلك الشكر على نجاحنا ولك الفضل في الأولى والأخرة

اللهم إن ما وصلنا إلى نجاح فهذا من فضلك وكرمك وتوفيقك يا رحيم، فلا تحرمنا من رضاك عنا ووقفنا لخدمة عبادك الصالحين

اللهم إني أسألك دوام النجاح ودوام عطايك لنا، فاللهم إني أسجد إليك وأشكرك شكراً يليق بجلال وجهك العظيم الكريم

سبحانك يا الله ما أحلمك وأرحمك وأعلمك، فلك الشكر على تفريج همي وفك كربتي، وإكرامك عليّ بنجاحي، فالحمد لله على استجابة دعائي وتخفيف آلامي

الحمد لله

الذي بنعمته تتم الصالحات

À ma très chère Maman Hafida :

*À la plus douce et la plus merveilleuse des mamans.
Tu as toujours été à mes côtés, pendant mes joies et lors de mes
peines.
Tu n'as jamais cessé de me combler d'amour, de tendresse, et tu
m'as toujours aidé avec tes guidances et tes conseils, et tes
prières ont toute ma vie été mon ange gardien.
Tu as toujours été forte, et tu as tout sacrifié pour mon
éducation et mon bonheur.
Tu as fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui.
Puisse Allah t'accorder santé, bonheur, et surtout une longue
vie, pour que je puisse te combler à mon tour.*

À la mémoire de mon Papa Brahim :

*J'aurais tellement aimé que tu sois là aujourd'hui, mais le
destin a décidé autrement.
Tu m'as comblé d'amour, et tu as fait tellement de sacrifices
pour que je ne manque de rien.
Malgré le peu d'années qu'on a vécu ensemble, j'ai appris
tellement de choses à tes côtés, des choses qui m'ont aidé à
devenir ce que je suis aujourd'hui.
Paix à ton âme mon cher papa, je te dédie cette thèse.*

À ma très chère sœur Fatima Ezzahra, son mari Karim, et
mes chers neveux Nouhaïla et Salim

*Nul mot ne pourra exprimer mon amour et ma bienveillance
envers vous.*

*Je vous dédie ce travail en souhaitant qu'Allah vous protège, et
vous accorde une vie pleine de joie et de prospérité.*

À ma femme Fatima Zahrae :

*Tu as toujours cru en moi, même lors des moments où je doutais
de moi-même.*

*Grâce à ton amour et à ta bienveillance, j'ai pu avancer et
évoluer, et surmonter les aléas de la vie.*

*Tu es l'une de mes plus belles sources de bonheur, et j'en serai
toujours reconnaissant envers toi.*

Qu'Allah nous accorde une vie pleine de joie et de prospérité.

À mes chers beaux-parents Abdelmjid, Laaziza, et leurs
enfants Mohamed, Ahlam et Zineb

*Je vous remercie tout particulièrement pour votre soutien et
affection. Puissiez-vous trouver dans ce travail le témoin de
mon affection et estime*

À mon cher oncle Saleh Diane, sa femme tante Hadda, et leur
fille Dr Mounia :

*Pour votre soutien et vos encouragements. Je vous dédie mon
travail en témoignage de mon amour et toute ma gratitude.*

À mes chers amis Ayoub Lekhlifi, Ayman Benhajjou, Yasser Berrada, Karim Lakraimi, Mohamed Meghraoui, Hala Sanbi, Hasna Bighouab

À tous les moments qu'on a passés ensemble, et à tous nos souvenirs.

Je vous souhaite tous, une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

À tous mes chers amis et collègues, et à tous mes enseignants

Merci pour votre soutien et votre bienveillance tout au long de ce parcours, veuillez accepter via ce travail, l'expression de mon grand respect, mon affection et mon estime.

À tous ceux et celles qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail. Que cette thèse, qui vous est dédiée, soit le gage de mes profonds sentiments de respect, de remerciements et l'expression de mes sincères souhaits de bonheur.



REMERCIEMENTS



A notre Maître Et Président de thèse :

Pr. BOUSKRAOUI Mohamed

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech,

Professeur d'enseignement supérieur en pédiatrie à la FMPM

Chef du service de pédiatrie A au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous sommes très sensibles au grand honneur et au privilège que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de ce travail de thèse.

Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

La clarté de vos connaissances ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants m'inspirent une grande admiration.

Veillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération et mon profond respect.

A notre Maître et Rapporteur de thèse :

Pr. RADA Noureddine

Professeur d'enseignement supérieur en pédiatrie à la FMPM

Je vous remercie de la confiance que vous avez portée en moi pour effectuer ce travail.

Je vous remercie de l'avoir dirigé, de votre présence et disponibilité malgré vos nombreuses occupations ainsi que de votre sympathie dont je fus témoin.

Votre amabilité, votre compétence, vos qualités humaines et professionnelles m'inspirent une admiration et un grand respect.

J'ai trouvé en vous le professeur, l'encadrant, mais surtout le mentor.

Ce travail n'aurait jamais pu voir le jour sans votre aide précieuse, vos conseils, et le temps que vous m'aviez consacré.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de mon profond respect et mes remerciements les plus sincères.

À Notre Maître Et Juge De Thèse :
Pr TASSI Nora
Professeur d'enseignement supérieur de Maladies Infectieuses
Chef de service des maladies infectieuses au CHU Mohamed VI de
Marrakech

*Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury.
Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes
qualités humaines.
Nous avons appris tellement de choses auprès de vous lors de notre stage
d'externat au sein de votre formation, des conseils et des directives qui
nous sont utiles jusqu'à ce jour.
Veuillez accepter, chers Maître, nos sincères remerciements et
l'expression de notre plus grande gratitude.*



LISTE DES ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations :

3TC	: Lamivudine
ABC	: Abacavir
ARV	: Antirétroviral
AZT	: Zidovudine
DTG	: Dolutégravir
EFV	: Éfavirenz
EI	: Effet indésirable
FTC	: Emtricitabine
INNTI	: Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INTI	: Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
IP	: Inhibiteurs de la protéase.
LPV/RTV	: Lopinavir/Ritonavir
NVP	: Névirapine
ONUSIDA	: Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida.
RAL	: Raltégravir
SNC	: Système nerveux central
TNF	: Ténofovir
VIH	: Virus d'immunodéficience humain
GABA	: Acide γ -aminobutyrique
ROS	: Espèces réactives de l'oxygène
NO	: Oxyde nitrique
AMPK	: Protéine kinase AMP-dépendante
IL	: Interleukine
CV	: Charge virale
ETR	: Étravirine
TI	: Transcriptase inverse



Plan



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	5
RESULTATS	9
I. Données épidémiologiques	10
1. Âge	10
2. Sexe	10
3. Origine géographique	11
4. Situation familiale	11
5. Niveau socio-économique	12
6. Scolarisation	12
7. Couverture sociale	13
II. Données cliniques	14
1. Antécédents	14
2. Voie d'accouchement	14
3. Allaitement	14
III. Données paracliniques	15
1. Charge virale	15
IV. Données thérapeutiques	16
1. Protocoles	16
2. Observance	16
3. Tolérance	17
DISCUSSION	23
I. Le VIH	24
1. Généralités	24
2. Traitement du VIH :	26
II. Éfavirenz	31
1. Généralités	31
2. Mécanismes d'action	32
3. Pharmacocinétique et métabolisme	33
4. Résistance à l'EFV et notion de barrière génétique	34
5. Interactions médicamenteuses	36
6. Tolérance de l'Éfavirenz	37
III. Effets indésirables de l'Éfavirenz	38
1. Effets indésirables neuropsychiatriques	39
2. Effets indésirables cutanés	46
3. Effet indésirables métaboliques	47
4. Effets indésirables digestifs	49
IV. Prévalence des effets indésirables neuropsychiatriques de l'EFV et les disproportions entre adulte et enfant	50
V. Concentration plasmatique de l'Éfavirenz et effets indésirables	53
VI. Gestions des effets indésirables de l'EFV	56
VII. Limites de notre étude	56

VIII. Recommandations	57
CONCLUSION	59
RESUMES	62
ANNEXES	67
BIBLIOGRAPHIE	75



INTRODUCTION



Identifié et isolé pour la première fois en 1983 [1], le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) demeure une préoccupation mondiale et un vrai problème de la santé publique.

En effet, les données de l'ONUSIDA [2] indiquent qu'en 2021, 1,5 million de personnes sont devenues nouvellement infectées par le VIH, avec un total de 38,4 millions de personnes vivant avec le VIH, dont 1,7 million d'enfants, et que 650 000 personnes sont décédées de maladies liées au SIDA, pour un total de 40,1 millions de décès depuis le début de l'épidémie [2]

Quant au total des individus infectés par le VIH depuis le début de l'épidémie, il est de 84,2 millions de personnes [2].

Au Maroc, 830 personnes sont devenues nouvellement infectées par le VIH en 2021, pour un total de 23000 personnes vivant avec le VIH [3].

Ainsi, le VIH reste une préoccupation pédiatrique dans les pays en voie de développement, et notamment au Maroc, qui selon les données de l'ONUSIDA a enregistré un total de 980 enfants vivant avec le VIH, et un nombre de nouvelles infections inférieur à 200 enfants [3].

Sa gravité découle non seulement de sa fréquence, mais surtout de son potentiel évolutif. En effet, l'infection au VIH peut rester asymptomatique ou pauci symptomatique pendant plusieurs années. Les symptômes quand ils se manifestent peuvent aller d'une altération de l'état général, jusqu'aux infections opportunistes, voire les cancers secondaires au VIH, en passant par les affections respiratoires, cutanées et digestives [4]. Le VIH a pour cible les lymphocytes CD4 [5]. Ainsi, les différents symptômes et affections qui peuvent être décrits lors de l'infection sont liés au taux de ces derniers [6].

En matière du VIH, les principaux objectifs thérapeutiques sont de réduire les morbidités liées au virus, améliorer la qualité vie des patients, et prévenir la transmission du virus, vu que l'éradication définitive de ce dernier ne peut toujours pas être achevée [7]. En effet, l'avènement du traitement du VIH a nettement amélioré la qualité et l'espérance de vie

des patients, et a abouti à une nouvelle perspective où le VIH est désormais considéré comme maladie chronique, dont les patients atteints, avec un suivi et une surveillance optimale et régulière, peuvent mener une vie normale [8].

Le traitement du VIH fait appel à plusieurs familles de molécules, on cite comme exemple les inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de la protéase (IP), et les inhibiteurs de l'intégrase (II). Ces molécules sont prescrites selon un protocole de trithérapie, regroupant généralement deux INTI et un INNTI, IP ou II [9].

Au Maroc, les principales molécules utilisées sont les suivantes [10] :

- INTI : Zidovudine (AZT), Lamivudine (3TC), Tenofovir (TDF), Abacavir (ABC), Emtricitabine (FTC)
- INNTI : Névirapine (NVP), Éfavirenz (EFV)
- IP : Lopinavir/ritonavir (LPV/r).
- II: Raltegravir (RAL), Dolutegravir (DTG)

L'Éfavirenz (EFV), sujet de notre étude, est l'INNTI le plus utilisé de sa classe. Dans notre pays, et en prescription pédiatrique, il est réservé aux enfants âgés de plus de 3 ans, ou avec un poids de plus de 10 kg [10].

L'EFV, en dépit de son efficacité et de sa large prescription, n'est pas dépourvu d'effets indésirables. En effet, cet ARV autorisé depuis 1998 est souvent lié à des effets secondaires neuropsychiatriques en premier lieu, cutanés, digestifs et métaboliques plus rarement [11].

- **À travers notre étude, nous nous sommes assigné les objectifs suivants :**
 - Évaluer la tolérance de l'EFV chez les patients suivis au service de pédiatrie A.
 - Déterminer l'existence ou non d'effets indésirables liés à ce traitement.
 - Préciser la fréquence de survenue de ces effets.
 - Décrire leur impact sur l'observance thérapeutique.
 - Proposer des recommandations pour assurer une prise en charge et un suivi adéquat de ces patients, et ainsi améliorer l'adhésion des patients au traitement.



MATERIELS ET METHODES



I. Matériels :

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive.

2. Lieu de l'étude :

Notre étude s'est déroulée au sein du service de Pédiatrie A à l'hôpital mère et enfant du CHU Mohamed VI de Marrakech.

3. Durée de l'étude :

Notre étude a intéressé les patients suivis au service sur une période s'étalant sur 9 ans, depuis le mois de janvier 2014 jusqu'au mois de décembre 2022.

4. Patients :

L'étude a intéressé 33 patients, suivis selon un protocole comprenant l'Éfavirenz, sur un nombre global de 80 patients suivis au service de pédiatrie A de l'hôpital mère et enfant du CHU Mohamed VI de Marrakech tout protocole compris.

1.1 Critères d'inclusion :

- Patients des deux sexes.
- Patients âgés de plus de 3 ans.
- Patients suivis selon un protocole de trithérapie comprenant l'Éfavirenz.

II. Méthodes :

1. Base de données :

- Les dossiers médicaux des patients.
- Le logiciel N-Dice :

Il s'agit d'un logiciel de base de données spécifique au service de Pédiatrie A, qui permet d'automatiser la documentation, et faciliter le stockage et la récupération des dossiers des patients suivis au sein du service. Ce logiciel permet d'établir tout un historique du patient, et aide à fournir les données suivantes :

- Des observations médicales complètes du patient, incluant tous ses antécédents, son historique vaccinal, les premières infections opportunistes qu'il a eu, les premiers traitements instaurés et les premiers tests diagnostiques.
- L'historique de tous les bilans biologiques dont a bénéficié le patient
- Le protocole thérapeutique établi et suivi par le patient
- Les informations et données relatives au profil évolutif de la maladie.

2. Recueil des données :

Les données ont été recueillies par le biais d'une fiche d'exploitation (Annexe 1), comprenant les différentes données épidémiologiques, cliniques, et thérapeutiques, après entretien avec les parents pendant les consultations à l'hôpital du jour ou après entretien téléphonique.

3. Analyse statistique des données :

- L'analyse des données a été effectuée sur le logiciel Excel 2021, par des représentations graphiques, et calcul de caractéristiques numériques, permettant de faire une synthèse statistiques des données.

- Les résultats en pourcentage ont été rapportés au nombre total des cas.

4. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et la confidentialité de leurs informations.

5. Difficultés rencontrées :

Lors de la réalisation de notre étude, on a trouvé quelques difficultés qu'on peut résumer comme suit :

- L'absence de données préalables relatives aux effets indésirables de l'ÉFV sur les dossiers des patients ou sur le logiciel de base de données du service.
- Certains patients perdus de vue ou injoignables n'ont pas pu être inclus dans l'étude.
- La situation familiale de certains patients, notamment quelques patients adoptés n'a pas permis de recueillir toutes les données nécessaires à l'inclusion dans l'étude.



RESULTATS



I. Données épidémiologiques :

1. Âge :

La moyenne d'âge dans notre étude est de 9,12 ans, avec des extrêmes allant de 3 ans à 17 ans.

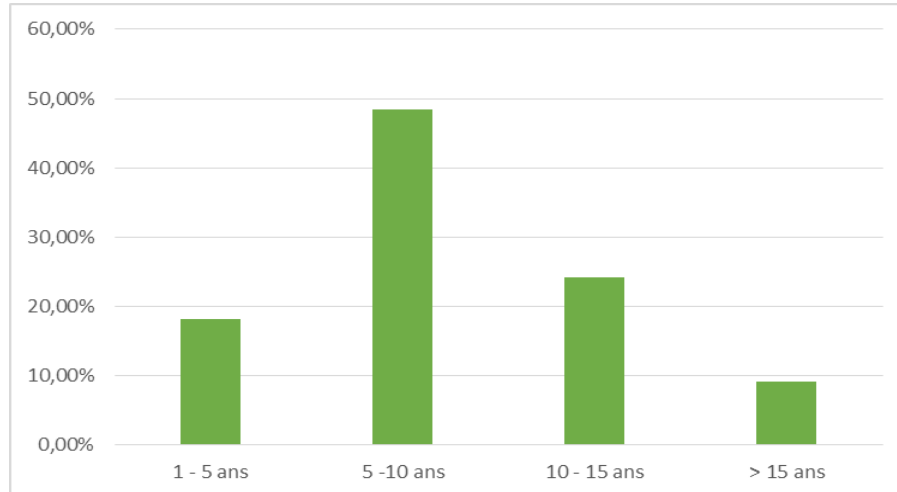


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

2. Sexe :

Dans notre étude, il existe une prédominance masculine : 20 garçons (61%), pour 13 filles (39%) avec une sex-ratio (H/F) de 1,53.

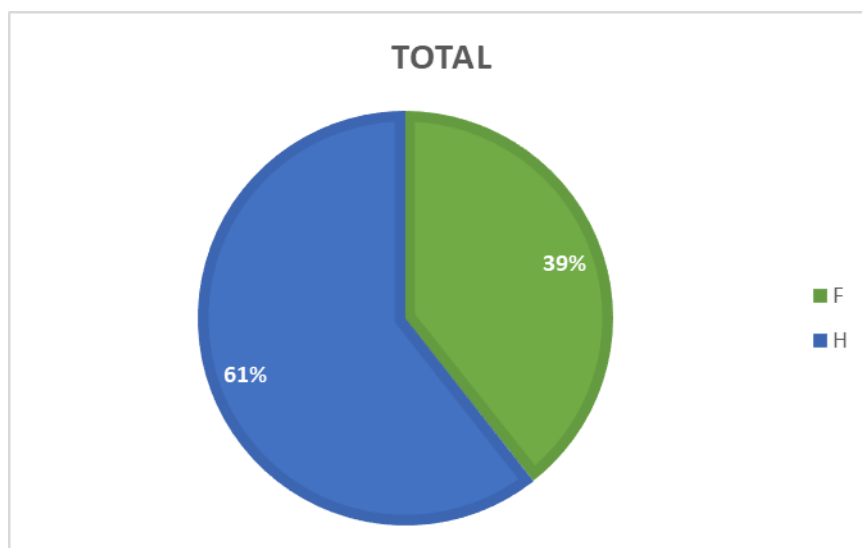


Figure 2 : Répartition selon le sexe

3. Origine géographique :

L'origine géographique est dominée par le milieu urbain avec un nombre de 28 patients (85%), alors que 5 patients étaient d'origine rurale (15%)

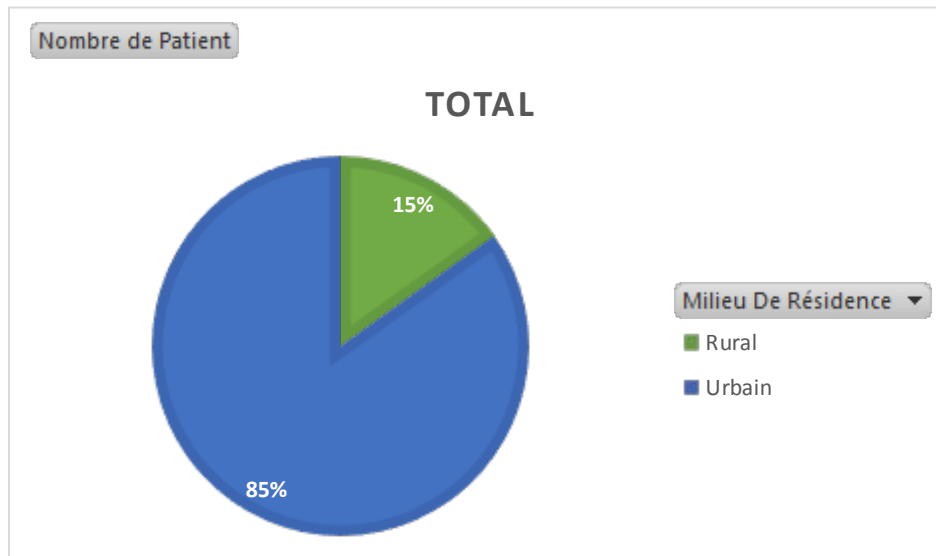


Figure 3 : Répartition selon l'origine

4. Situation familiale :

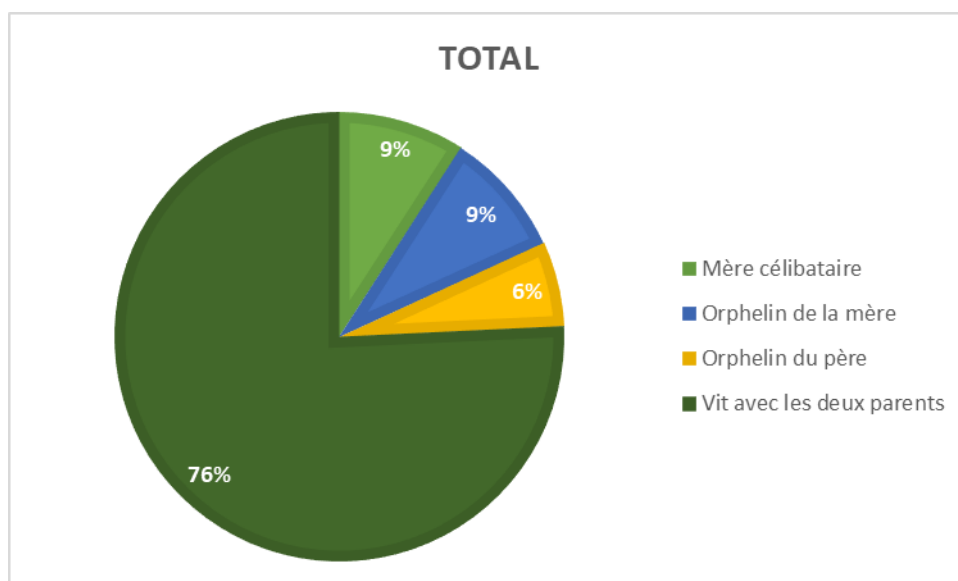


Figure 4 : Répartition selon la situation familiale

Dans notre série, 25 patients vivent avec leurs deux parents, soit 76%, alors que 3 patients, soit 9% sont orphelins de la mère, 3 patients soit 9% vivent avec une mère célibataire, et 2 patients soit 6% sont orphelins du père.

5. Niveau socio-économique :

Dans notre étude, le niveau socio-économique était bas dans 39%, soit chez 13 patients, et moyen dans 61%, soit chez 20 patients.

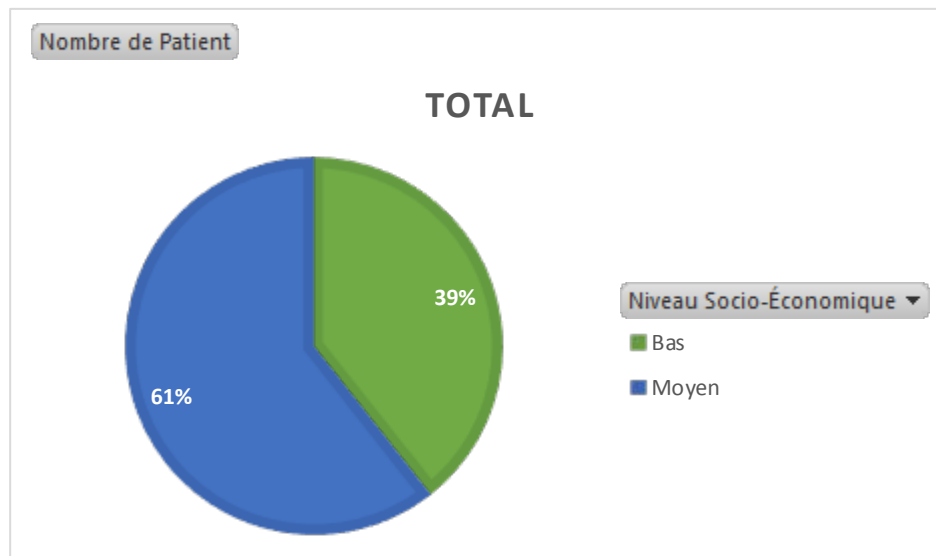


Figure 5 : Répartition selon le niveau socio-économique

6. Scolarisation :

Dans notre série, 27 patients (82%) étaient scolarisés, et 6 patients (18%) ne l'étaient pas.

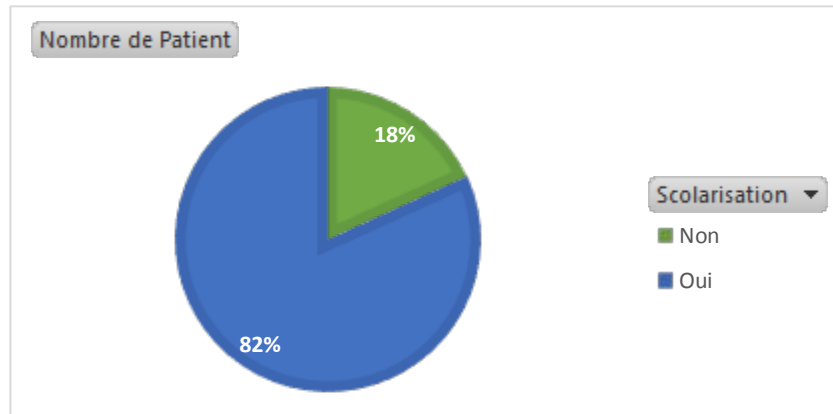


Figure 6 : Répartition selon la scolarisation

7. Couverture sociale :

15 patients (46%) avaient le RAMED comme couverture sociale, 10 patients (30%) n'avaient aucune couverture, 6 patients (18%) étaient couverts par la CNOPS, et 2 patients (6%) avaient la CNSS comme couverture sociale.

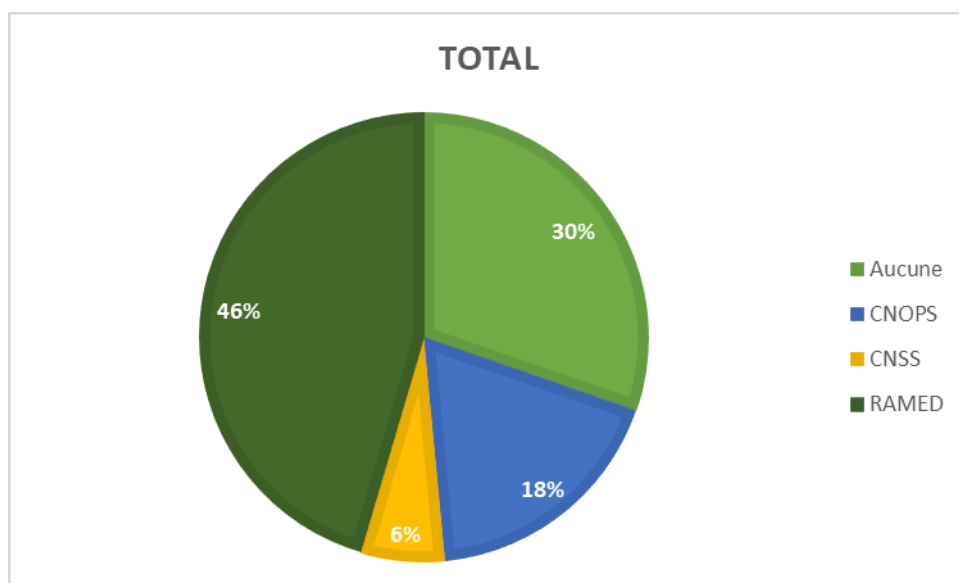


Figure 7 : Répartition selon la couverture sociale

II. Données cliniques :

1. Antécédents :

Dans notre étude, 1 patiente avait comme antécédant un asthme suivi et traité correctement, et le reste de nos patients étaient sans antécédents pathologiques particuliers.

2. Voie d'accouchement :

Le mode d'accouchement était par voie basse chez 29 patients, soit 88%, et par césarienne chez 4 patients, soit 12%.

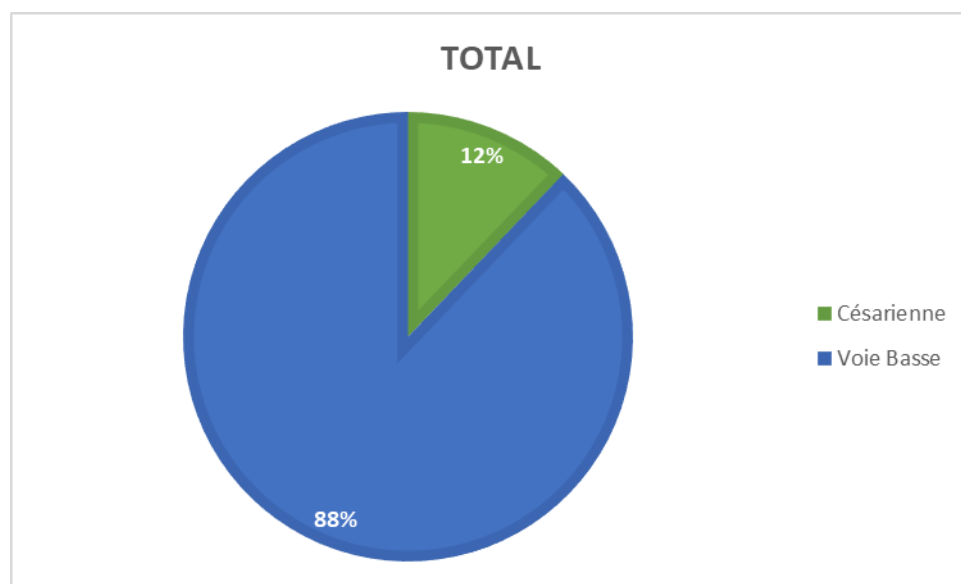


Figure 8 : Répartition selon le mode d'accouchement

3. Allaitement :

L'allaitement était mixte chez 20 patients (61%), maternel exclusif chez 9 patients (27%), et artificiel chez 4 patients (12%).

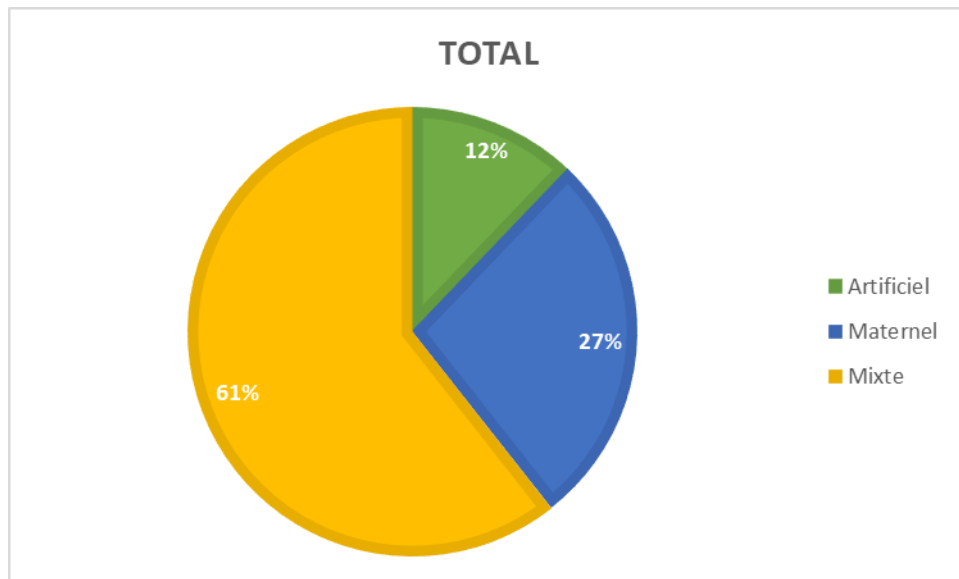


Figure 9 : Répartition selon le mode d'allaitement

III. Données paracliniques :

1. Charge virale :

La charge virale était dosée chez 33 malades avec des résultats documentés (Figure 11).

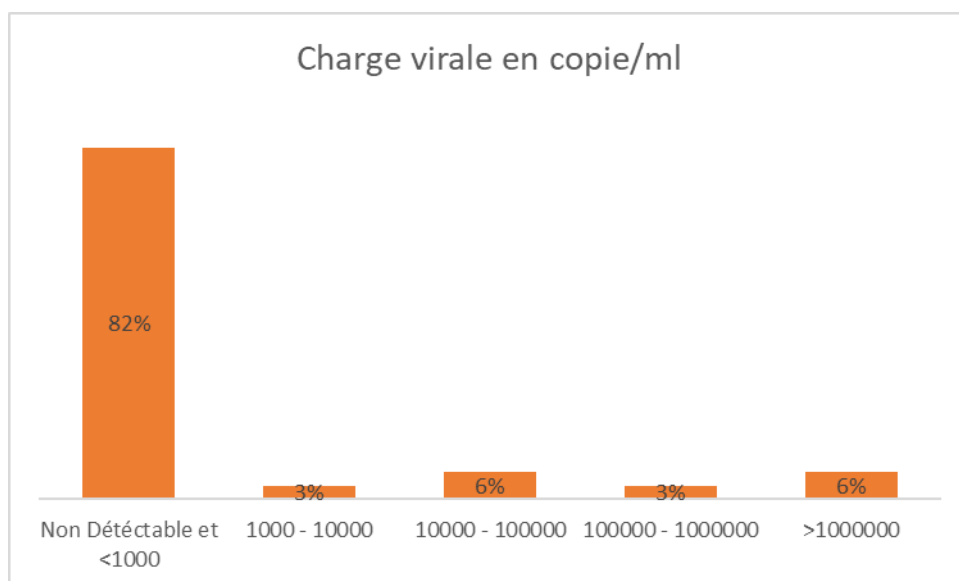


Figure 10 : Dosage de la charge virale

IV. Données thérapeutiques :

1. Protocoles :

Dans notre étude, 32 patients soit 96,97% étaient traités selon le protocole EFV+AZT+3TC, et 1 patient était traité selon le protocole EFV+3TC+Abacavir.

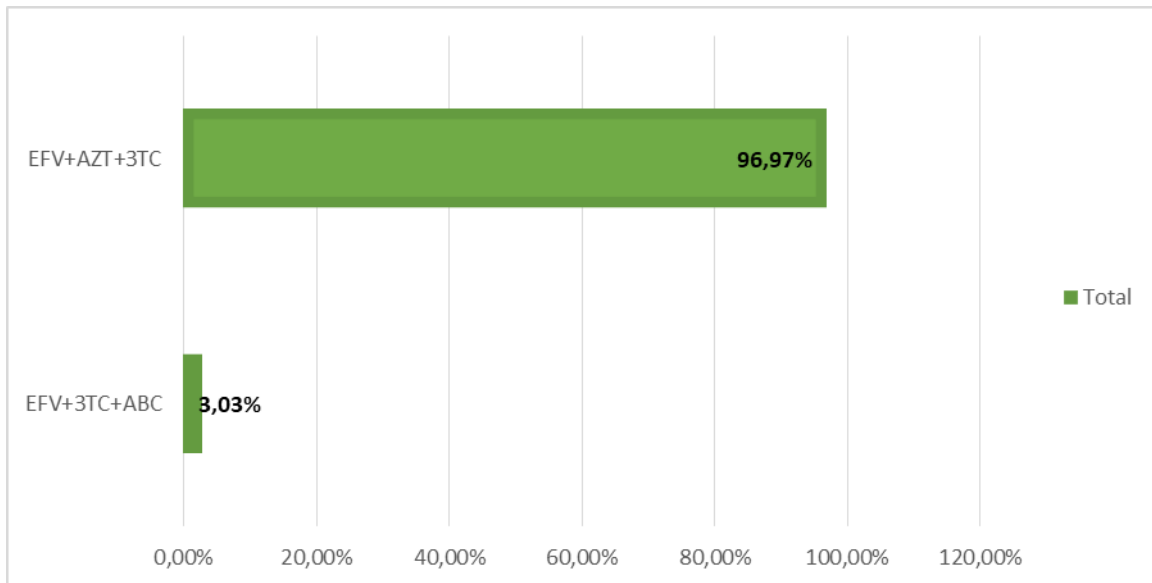


Figure 11 : Répartition selon les schémas thérapeutiques

2. Observance :

Sur le total des 33 patients, 32(96,97%) avaient une bonne observance, et 1 patient (3,03%) avait une mauvaise observance.

L'évaluation de l'observance a été faite par le biais d'un questionnaire faisant partie de la fiche d'exploitation (Annexes), qui a pour but d'évaluer cette dernière par la collecte d'un ensemble d'information relatives au traitement, telles le respect des doses prescrites, le respect des heures de prises du traitement, et l'approvisionnement régulier en médicaments.

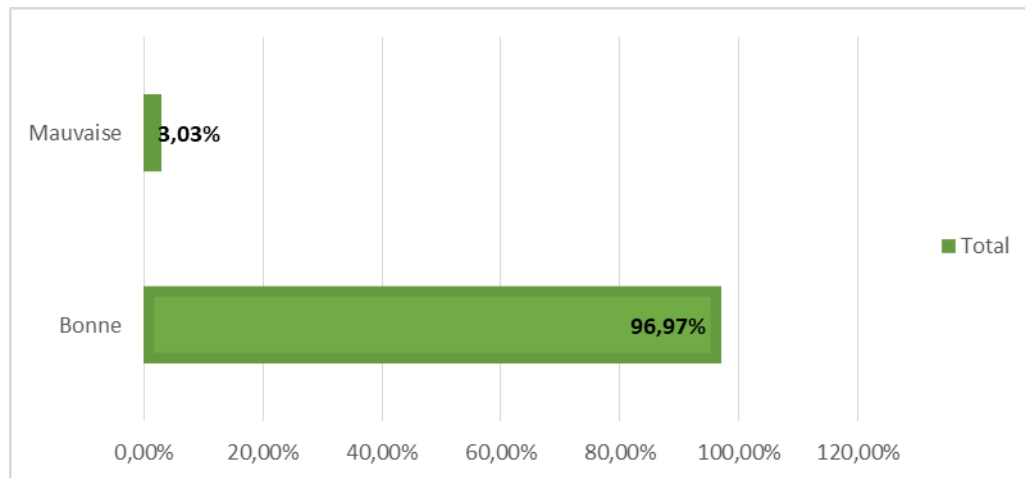


Figure 12 : Répartition selon l'observance

3. Tolérance :

Dans notre étude, 29 patients (88%) avaient une bonne tolérance au traitement, et 4 patients (12%) avaient présenté des effets secondaires liés au traitement.

L'évaluation de la tolérance de l'Éfavirenz a été faite par le biais d'une rubrique figurant sur la fiche d'exploitation, qui détaille les éléments suivants :

- Les antécédents du patient
- L'état général du patient avant l'introduction du traitement,
- La présence ou l'absence d'évènements ou d'effets indésirables après l'introduction du traitement
- L'évolution de ces effets indésirables au fil du temps (Persistance ou disparition)
- L'attitude du patient face à ces effets indésirables, à savoir tolérance et maintien du traitement, ou intolérance et éventuel arrêt du traitement.

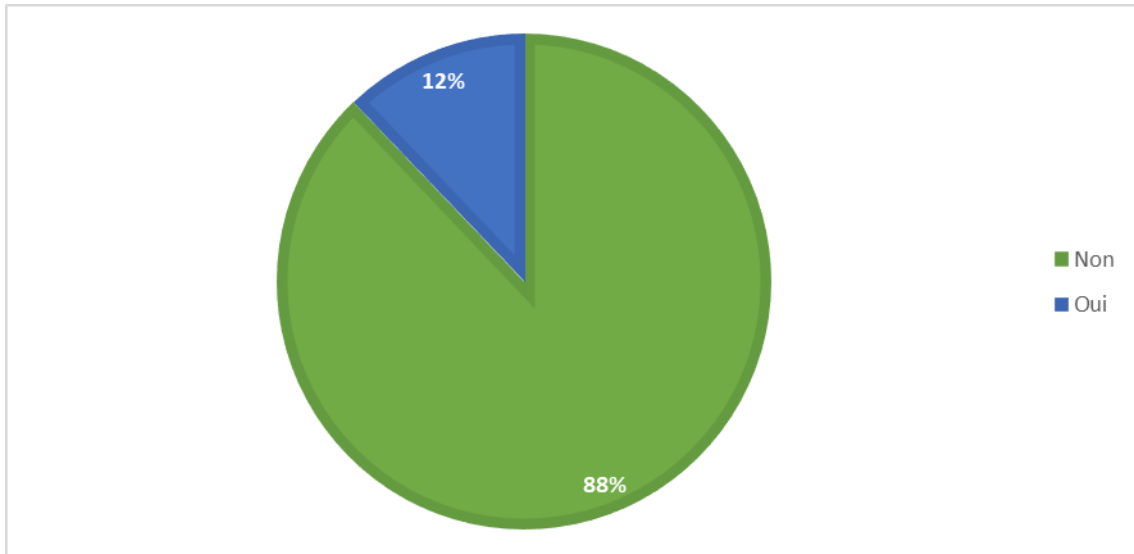


Figure 13 : Répartition selon la tolérance

A. Effets indésirables rapportés par les patients :

On peut répartir les effets indésirables décrits par les patients de notre série en 4 classes :

- **Effets indésirables neuropsychiatriques :**

Dans notre série, les effets secondaires neuropsychiatriques ont été décrits par un total de 3 patients, dont les âges varient de 3 à 8 ans.

Les patients, leurs âges et les effets indésirables qu'ils ont décrit sont répartis comme suit :

- **Patient 1** : Âgé de 8 ans, et qui présente comme effets indésirables l'insomnie d'endormissement, les rêves anormaux, l'anxiété, l'agitation et le bas rendement scolaire.
- **Patient 2** : Âgé de 8 ans, qui présente comme effets indésirables l'anxiété, les rêves anormaux et le bas rendement scolaire
- **Patient 3** : Âgé de 3 ans, et qui présente l'insomnie d'endormissement comme le seul effet indésirable.

Tableau I : Effets indésirables neuropsychiatriques

Effet indésirable	Effectif	Pourcentage
Insomnie d'endormissement	3	9%
Rêves anormaux	2	6%
Anxiété	2	6%
Bas rendement scolaire	2	6%
Agitation	1	3%

- **Effets indésirables cutanés :**

Dans notre série, le seul type d'effets indésirables cutanés qui a été décrit est le rash cutané, ce dernier a été trouvé chez un seul patient âgé de 8 ans.

Tableau II : Effets indésirables cutanés

Effet indésirable	Effectif	Pourcentage
Rash cutané	1	3%

- **Effets indésirables métaboliques :**

Le seul effet indésirable métabolique décrit dans notre série était la gynécomastie, et il a été trouvé chez un seul patient âgé de 17 ans.

Tableau III : Effets indésirables métaboliques

Effet indésirable	Effectif	Pourcentage
Gynécomastie	1	3%

- **Effets indésirables digestifs :**

Dans notre série, 1 seul patient âgé de 8 ans a décrit avoir eu des vomissements.

Tableau IV : Effets indésirables digestifs

Effet indésirable	Effectif	Pourcentage
Vomissements	1	3%

B. Retentissement des effets indésirables sur l'observance :

Sur les 4 patients présentant des effets indésirables, 3 ont continué leur traitement, et 1 patient a arrêté le traitement.

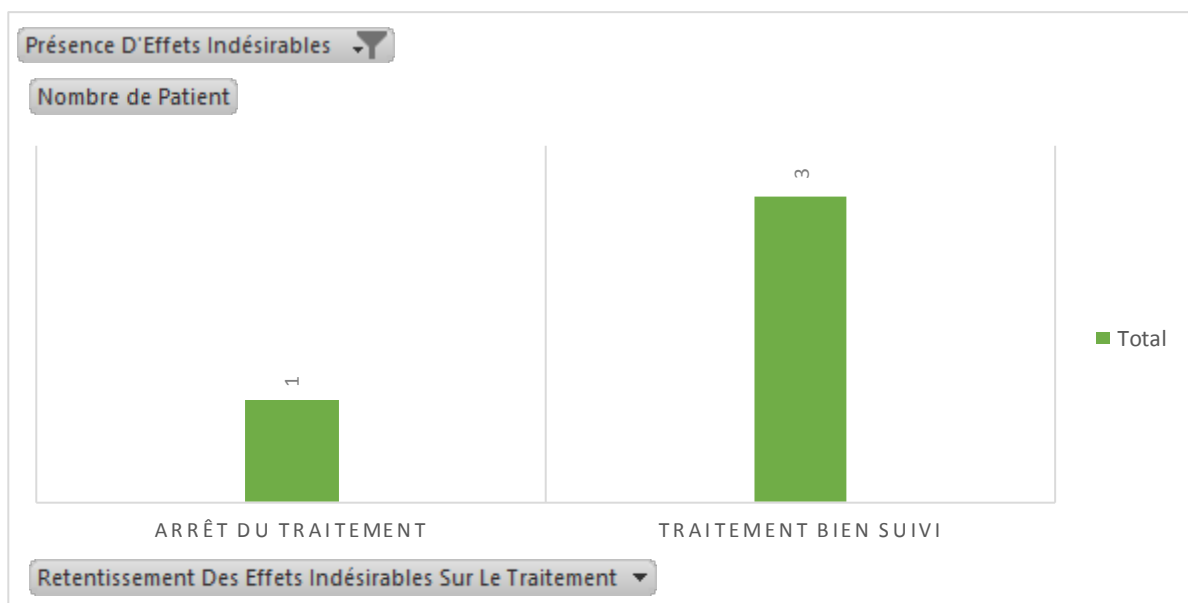


Figure 14 : Retentissement des effets indésirables sur l'observance

C. Évolution des effets indésirables au fil du temps :

L'évolution des effets indésirables au fil du temps reste variable d'un patient à l'autre, dans notre série, on peut décrire le profil évolutif de ces symptômes comme suit :

- Chez un patient, les effets indésirables suivants : les vomissements, l'insomnie d'endormissement, les rêves anormaux, l'anxiété, l'agitation et le bas rendement scolaire ont persisté jusqu'à ce que le patient ait arrêté son traitement, puis ils ont régressé directement.
- Chez un deuxième patient, l'insomnie d'endormissement, les rêves anormaux ont régressé spontanément au fil des semaines du traitement, l'anxiété et le bas rende-

ment scolaire persistent, et le rash cutané évolue de façon intermittente.

- Chez un troisième patient, l'insomnie d'endormissement persiste toujours.
- Chez un quatrième patient, la gynécomastie a persisté jusqu'à la substitution de l'Éfavirenz par le Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV), puis elle a régressé.

D. Cas clinique :

Nous présentons un cas clinique typique d'un patient qui décrit des effets indésirables liés au traitement par EFV.

Il s'agit d'un patient âgé de 8 ans, enfant unique, sans antécédents particuliers, pris en charge par une mère célibataire, ne bénéficiant d'aucune couverture sociale, scolarisé, et résident à Marrakech.

Le patient est suivi selon un protocole de thérapie antirétrovirale à base de Lamivudine/Zidovudine et Éfavirenz, sa dernière charge virale a été indétectable.

Au cours de la période du traitement de ce patient, la mère a indiqué qu'elle a observé certains changements chez son enfant, qui sont comme suit :

- Rêves anormaux
- Agitation
- Anxiété
- Insomnie d'endormissement
- Bas rendement scolaire
- Vomissements

Face à ce tableau clinique, la mère a décidé de réduire les prises du traitement, et a eu comme résultat la régression de ces symptômes.

Encouragée par cette régression, la mère a décidé d'arrêter tout le traitement, ce qui a eu comme résultat la disparition complète de tout le tableau clinique observé auparavant chez son enfant.

La mère a été recontactée dans le cadre des entretiens faits lors de notre étude, et effectivement elle était non observante depuis plusieurs mois, n'a plus consulté au service et n'a avisé aucun des médecins traitants.

Actuellement, le patient actuellement est en voie de transition vers un nouveau protocole thérapeutique contenant le DTG.

Cette histoire clinique souligne l'intérêt de la médiation thérapeutique et l'intérêt de la recherche active des effets indésirables pour palier à ce genre de scénarios en proposant les alternatives possibles.



DISCUSSION



I. Le VIH :

1. Généralités :

A. Historique :

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) a été découvert en 1981, après la recrudescence anormalement élevée de cas de pneumocystose et d'autres affections opportunistes, chez des individus appartenant à une communauté homosexuelle masculine, et utilisateurs de drogues intraveineuses [12].

Après deux années de recherches, ce n'est qu'en 1983 que les français Montagnier et Barré-Sinoussi ont parvenu à isoler le virus d'immunodéficience humain (VIH) [13], et pendant cette même année, les premiers cas pédiatriques d'infection au VIH ont été décrit par James Oleske [14].

Après l'isolation du VIH en 1983, plusieurs efforts ont été menés pour essayer de trouver un traitement en guise de contrôler le virus, et 4 ans après, le premier antirétroviral à savoir la Zidovudine (AZT), qui est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), a été autorisé et mis sur le marché en 1987 [15].

Au Maroc, le premier cas de SIDA a été identifié en 1986, et en 1988, une stratégie de lutte contre ce fléau de la santé publique a été mise en œuvre, sous le nom du Programme Nationale De Lutte Contre Le Sida (PNLS) [16].

B. Structure, morphologie, et répllication :

Le VIH fait partie du genre Lentivirus, appartenant à la famille des Retroviridae, qui se caractérisent par une évolution chronique de l'infection, une longue latence clinique, et une répllication virale persistante [17].

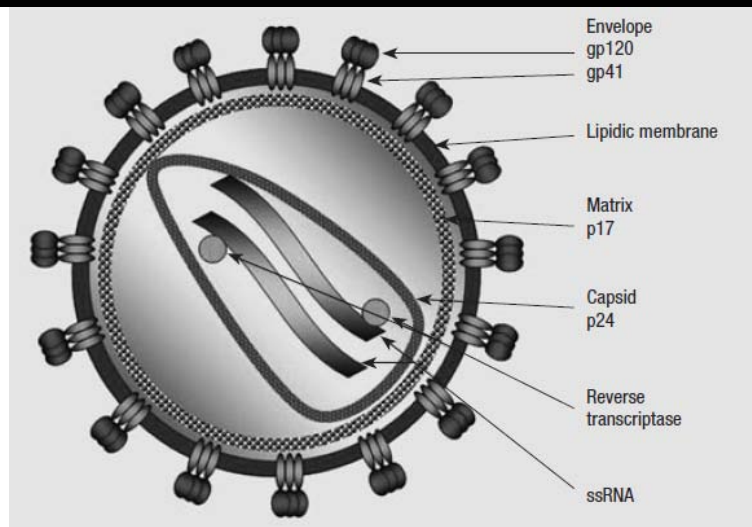


Figure 15 : Structure du VIH [17]

Il s'agit d'un virus avec un diamètre de 100nm, qui se compose d'une enveloppe externe, constituée d'une bicouche de lipides incluant des glycoprotéines, elles-mêmes constituées d'une sous-unité de surface gp120 et d'une sous-unité transmembranaire gp41, d'une matrice protéique tapissant l'intérieur de l'enveloppe, associée à la protéase, une des 3 enzymes virales, et d'une capsid protéique renfermant les 2 autres enzymes virales, la transcriptase inverse et l'intégrase, ainsi que 2 brins d'ARN constituant le génome viral [17].

Le VIH a trois enzymes spécifiques aux rétrovirus, qui sont d'ailleurs la cible de tous les traitements antirétroviraux, on note la transcriptase inverse qui convertit un ARN viral simple brin en un acide désoxyribonucléique (ADN) double brin, lequel s'intégrera ensuite facilement aux cellules hôtes sous forme d'ADN proviral, l'intégrase permet l'intégration de l'ADN double brin nouvellement formé à l'ADN chromosomal de l'hôte, et les protéases participent à l'assemblage du virus [17].

La réplication du VIH se déroule selon les six étapes suivantes [17] :

- Liaison et entrée
- Décapsidation
- Transcription inverse
- Intégration du provirus

- Synthèse et assemblage des protéines virales
- Bourgeonnement

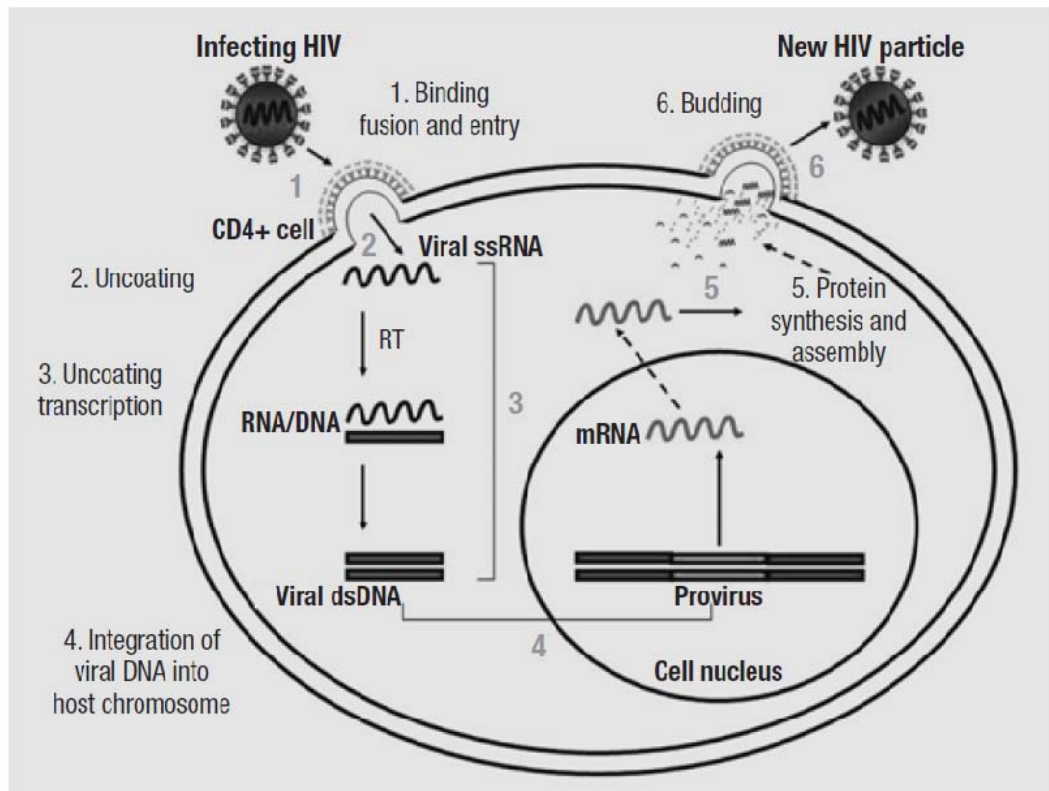


Figure 16 : Réplication du VIH [17]

2. Traitement du VIH :

L'avènement des traitements antirétroviraux a constitué une révolution en termes de prise en charge de l'infection au VIH. En effet, après des dizaines d'années de recherches et de développement, les 30 antirétroviraux actuels ont réussi à contrôler la maladie, et ceci en limitant la réplication virale, et en limitant la transmission du virus.

Ainsi, les antirétroviraux ont parvenu à améliorer la qualité de vie des patients vivant avec le VIH, en réduisant le taux de mortalité lié à ce virus, et donc changer le statut de ce dernier d'une affection fatale à une maladie chronique [18].

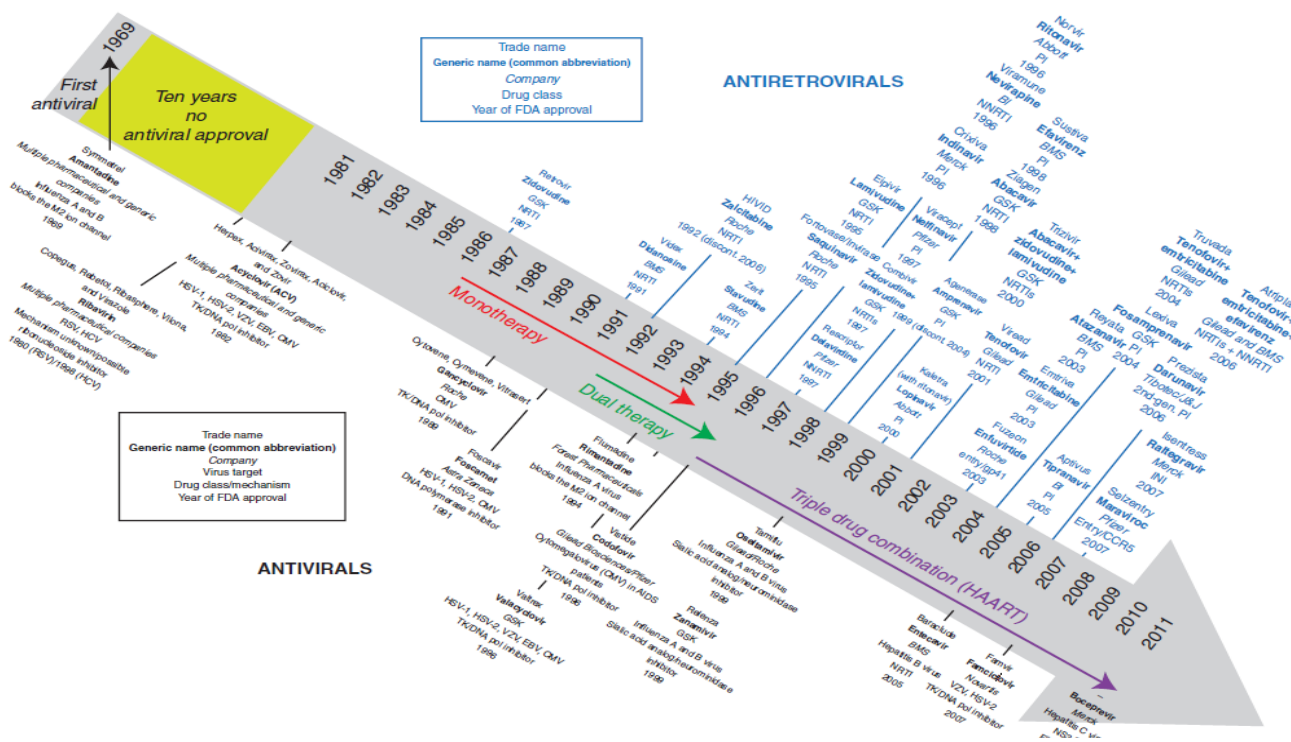


Figure 17 : Évolution du traitement antirétroviral de la monothérapie vers la trithérapie [19]

Les grandes familles des antirétroviraux utilisés au Maroc sont réparties comme suit :

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) [10] : Lamivudine (3TC), Zidovudine (AZT), Ténofovir (TDF), Abacavir (ABC), Emtricitabine (FTC).
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Névirapine (NVP), Éfavirenz (EFV)
- Les inhibiteurs de la protéase (IP) : Lopinavir/Ritonavir
- Les inhibiteurs de l'intégrase (II) : Dolutegravir (DTG).

Ces différentes molécules ont été prescrite en monothérapie jusqu'en 1992, puis en bithérapie jusqu'en 1996, et depuis elles sont prescrites selon un protocole de trithérapie antirétrovirale également appelé traitement antirétroviral hautement actif [19]. Ce protocole consiste à la co-administration de 3 molécules antirétrovirales, généralement de 2 classes différentes, pour maximiser l'efficacité thérapeutique, soit 2 INTI et une molécule d'une autre classe thérapeutique, soit un INNTI, un IP ou un inhibiteur de l'intégrase [20].

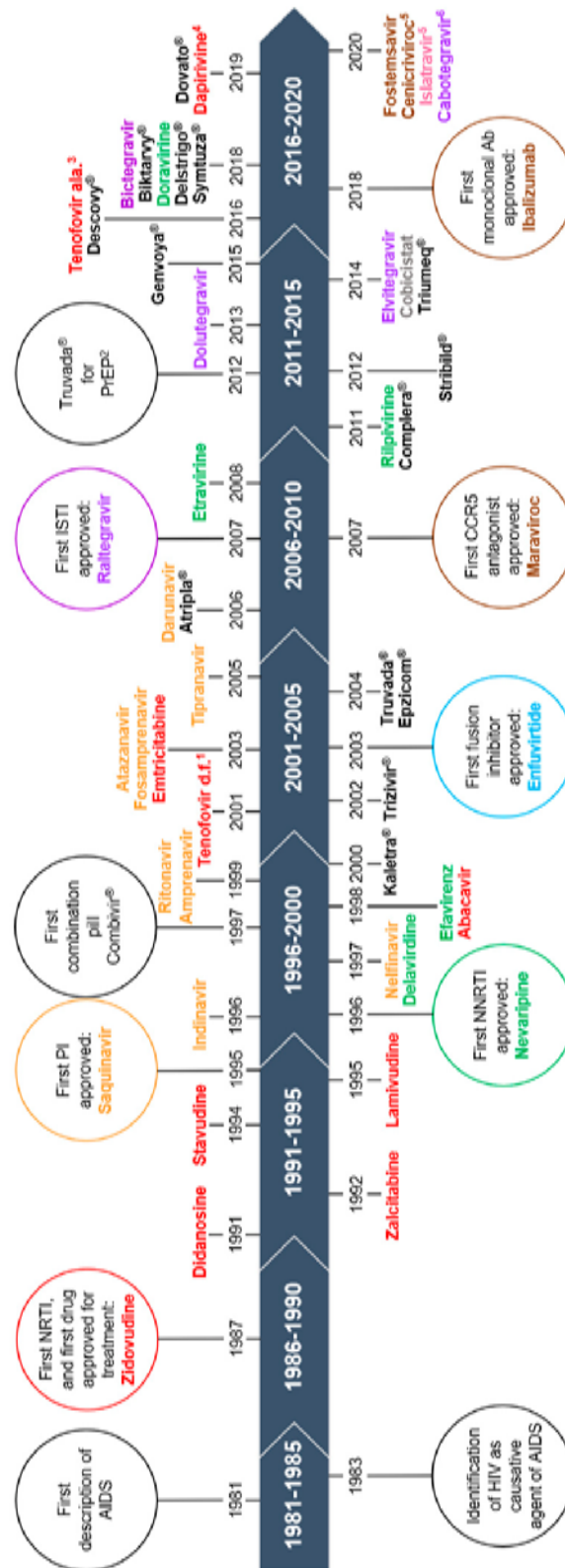


Figure 18 : Chronologie du développement des antirétroviraux [18]

Adolescents (10-19 ans) (> 30 kg)	TDF+ (FTC ou 3TC) +EFV Alternatives : - ZDV+3TC+EFV ; - ZDV+3TC+NVP - TDF + (FTC ou 3TC) + NVP
Enfants (3 à <10 ans), (10-30 kg)	ZDV +3TC+EFV Alternatives : - ABC + 3TC + EFV - ZDV + 3TC + NVP - ABC+ 3TC + NVP - TDF + FTC + (EFV ou NVP)
Enfants (<3 ans, <10 kg)	- Si LPV /r disponible : ZDV + 3TC + LPV/r - Alternatives : ABC + 3TC + LPV/r - Si LPV /r non disponible : ZDV + 3TC + NVP - Alternatives : ABC + 3TC + NVP
Nouveau-né< 1mois	ZDV + 3TC + NVP

Figure 19 : Recommandations nationales actuellement appliquées du traitement antirétroviral [10]

Age		<2S	2S-3M	3M-3A	3-6A	6-12A	>12 A
TAR préférentiel	2 INTI	AZTouABC + 3TC	ABC ¹ + XTC				(ABCouT-DF) + XTC
	3 ^{ème} agent	RAL	LPV/r SB	LPV/r SB ou poudre	LPV/r SB ou poudre	sDTG (>15kg)	DTG (>15kg)
Alternatives	2INTI	AZT+ XTC ABC+AZT (intérêt si l'observance est incertaine)					
	3 ^{ème} agent	NVP ² ou LPV/r ³	RAL ou NVP	RAL ou EFV ⁴ ou NVP		LPV/r ou RAL ou EFV ou NVP	LPV/r ou RAL ou EFV ou NVP

Figure 20 : Recommandations de l'OMS pour les différents schémas de TARV de 1^{ère} intention et leurs alternatives en fonction de l'âge chez l'enfant [10]

II. Éfavirenz :

1. Généralités :

L'Éfavirenz est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) de première génération, autorisé et mis sur le marché depuis 1998. Cet antirétroviral est utilisé comme traitement de l'infection au VIH chez les adultes et les enfants âgés de 3 ans ou ayant un poids supérieur à 10 kg [21], il est prescrit en dose unique journalière et se présente sous forme de comprimés de 200mg et 600mg ainsi qu'en suspension buvable [22].

Utilisé depuis 25 ans, l'Éfavirenz est devenu un pilier dans l'arsenal thérapeutique destiné au traitement de l'infection au VIH, et a contribué d'une manière significative à l'évolution du protocole thérapeutique appelé hautement actif (HAART) [23].

Actuellement, il est considéré comme l'une des options du traitement initial de l'infection au VIH, et comme le INNTI préféré et le plus utilisé [23]. En effet, la combinaison entre l'EFV et 2 INTI a démontré son efficacité dans plusieurs études, en termes de réduction significative de la charge virale, et l'augmentation du taux de cellules CD4 [23].

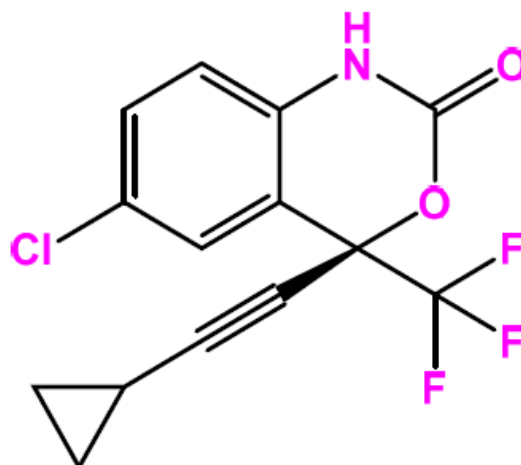


Figure 21 : Structure de l'Éfavirenz [23]

2. Mécanismes d'action :

L'EFV est un INNTI de première génération, qui, comme les différentes molécules de sa classe thérapeutique, a pour cible l'enzyme transcriptase inverse présente sur l'enveloppe du VIH-1. Cette enzyme a pour rôle rétro transcrire l'ARN simple brin du virus, en ADN double brin pour qu'il puisse s'intégrer à l'ADN de l'hôte et ainsi commencer le processus de réplication virale [24].

L'EFV, ainsi que les différents INNTI, agissent sélectivement sur la transcriptase inverse, et inhibent son action en se fixant sur le site catalytique de cette dernière, et ainsi ils bloquent les activités ARN et ADN dépendantes de l'ADN polymérase [25].

3. Pharmacocinétique et métabolisme :

La concentration maximale plasmatique de l'EFV est atteinte entre 3 à 5 heures après la prise, sa demi-vie est de 45h, et atteint l'état d'équilibre de la concentration plasmatique en 6 à 10 jours [25].

Sa biodisponibilité est améliorée après un repas normo-calorique pauvre en graisses, ou par un repas riche en graisse et hypercalorique. On cite également que cet ARV est fortement lié aux protéines, notamment l'albumine [25].

L'EFV est métabolisé par le foie par le biais du cytochrome P450 selon 2 voies : une majeure, par l'isoenzyme CYP2B6 qui aboutit à la formation des deux métabolites 8-hydroxyefavirenz et 8,14dihydroxzefavirenz, et une voie mineure par l'isoenzyme CYP2A6, qui forme un deuxième métabolite, le 7-hydroxyefavirenz. La voie majeure contribue à 77% du métabolisme total, et la voie mineure quant à elle contribue aux 23% restants [26].

Ainsi, les trois métabolites qui résultent de ce processus sont les suivants : 8-hydroxyefavirenz, 8,14dihydroxzefavirenz et 7-hydroxyefavirenz [26].

L'élimination de l'EFV quant à elle se fait par voie urinaire, sous forme de glucuronides, avec le 8-hydroxyEFV-glucuronide comme le métabolite majoritairement excrété [26].

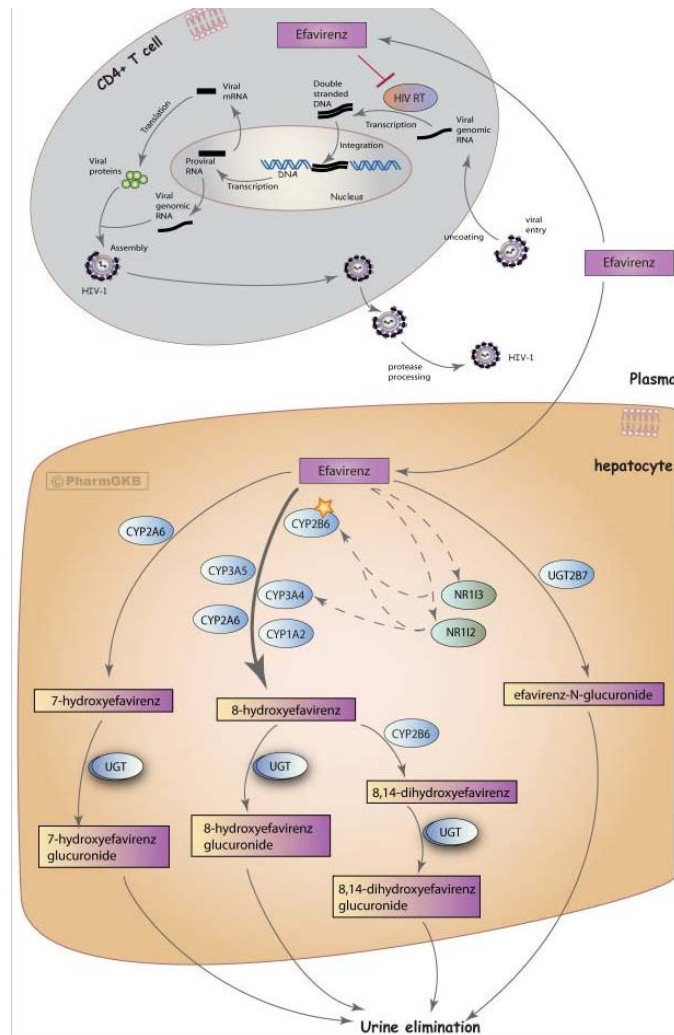


Figure 22 : Mécanisme d'action et métabolisme de l'EFV [26]

4. Résistance à l'EFV et notion de barrière génétique :

L'efficacité de la thérapie antirétrovirale combinée (ART) continue de s'améliorer à mesure que les choix de traitement s'élargissent grâce au développement de nouveaux agents et régimes antirétroviraux. Cependant, l'émergence de souches du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) résistantes aux médicaments et la résistance de certaines de ces mutations virales à plusieurs agents, voire à des classes entières d'agents, constituent l'un des plus grands défis au succès du traitement à long terme de l'infection par le VIH. Par conséquent, lors de la sélection des régimes antirétroviraux, les cliniciens doivent non seulement tenir compte de facteurs tels que la puissance, la durabilité et la probabilité d'adhérence, mais aussi être conscients des schémas de résistance susceptibles d'être présents au moment de l'échec virologique et de l'impact potentiel de ces mutations de résistance sur les options thérapeutiques ultérieures.

De nombreuses raisons peuvent expliquer l'échec virologique d'un traitement antirétroviral, notamment une puissance sous-optimale, une adhésion insuffisante aux médicaments (due à un certain nombre de facteurs), des interactions médicamenteuses négatives, une résistance préexistante aux médicaments ou une résistance acquise aux médicaments. Si la réplication virale se produit pendant qu'un patient suit un traitement antirétroviral, l'évolution de la population virale vers l'acquisition d'un nombre suffisant de mutations critiques de résistance aux médicaments pour surmonter l'activité anti-VIH de l'ensemble du traitement est souvent appelée "barrière génétique" à la résistance. En d'autres termes, la barrière génétique désigne le seuil au-delà duquel une résistance cliniquement significative se développe, ou la facilité avec laquelle la résistance se développe, à un médicament ou à une classe de médicaments. Ce seuil est déterminé par un certain nombre de facteurs, notamment le nombre de mutations critiques nécessaires à la perte d'activité, le niveau de résistance préexistant et le taux de réplication de ces souches résistantes préexistantes. Il faut également reconnaître que certaines mutations, ou combinaisons de mutations, peuvent avoir un effet plus important que d'autres. Ainsi, la définition de la

barrière génétique ne se limite pas à un simple comptage des mutations ; elle implique également la détermination de l'effet de mutations uniques ou de combinaisons de mutations sur la sensibilité du VIH aux médicaments du régime. Les régimes ayant une barrière génétique élevée à la résistance, sont ceux qui nécessitent un plus grand nombre de mutations critiques pour rendre le traitement inefficace, les régimes à une barrière génétique basse, quant à eux, nécessitent un nombre de mutations beaucoup moins important pour aboutir à l'inefficacité thérapeutique.

Pour les INNTI actuellement disponibles et la deuxième génération d'INNTI, y compris l'Éfavirenz la barrière à la résistance du VIH est plutôt faible.

À l'exception de l'Étravirine (ETR), tous les membres de cette classe peuvent être rendus inactifs par des modifications ponctuelles de la transcriptase inverse (TI). Les INNTI sont souvent utilisés en début de traitement en raison de cette faible barrière à la résistance. C'est à ce moment-là que la résistance du VIH à ces médicaments est la moins probable et que l'effet protecteur combiné de trois médicaments pleinement actifs est le plus important [22].

L'EFV a une longue durée de vie plasmatique, ce qui le rend éligible à être prescrit selon une posologie à dose unique journalière. Mais, en raison de cette caractéristique, et au fait de la basse barrière génétique, il est très probable de développer des résistances à l'EFV lorsque l'adhésion au traitement n'est pas optimale.

Bien que l'ensemble des mécanismes incriminés dans le développement de la résistance à l'EFV, le principal mode de développement de cette dernière semble être une mutation de la transcriptase inverse, et plus précisément celle du gène codon 103. La suppression à long terme de la réplication du VIH a été associée au maintien de concentrations minimales d'EFV $> 1 \mu\text{g/ml}$ chez les adultes et les enfants, tandis qu'il a été prouvé que des concentrations minimales plasmatiques de l'EFV excédant les $4 \mu\text{g/ml}$

augmentent le risque de développer des effets indésirables, notamment du SNC, ce qui augmente le risque d'arrêt du traitement [22].

Le risque de résistance croisée entre l'EFV et les INTI est considéré comme faible car les médicaments se lient à des sites différents et ont des mécanismes d'action différents. Quant au risque de résistance croisée entre l'EFV et les IP est improbable en raison des différentes cibles enzymatiques impliquées [22].

5. Interactions médicamenteuses :

Il a été démontré que l'EFV est un substrat, un inhibiteur et un inducteur de plusieurs enzymes P450 (CYP2B6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2C9 et CYP2C19), ce qui entraîne l'induction de son propre métabolisme et de multiples interactions médicamenteuses. Les médicaments et les substances qui induisent ces isoenzymes peuvent réduire les concentrations plasmatiques de l'EFV, tandis que la co-administration l'EFV avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 peut entraîner une modification des concentrations plasmatiques de ces derniers. En effet, le cisapride, les dérivés d'ergot de seigle, le midazolam ne sont pas recommandés en association avec l'EFV [27].

L'association concomitante de l'EFV avec la rifampicine a démontré une nette diminution de la concentration plasmatique de l'EFV [28]. Néanmoins, il a été démontré que l'efficacité thérapeutique peut toutefois être achevée malgré cette diminution de concentration [29].

Une étude a prouvé une augmentation du métabolisme du kétoconazole lors de son administration simultanée avec l'EFV. En effet, ceci résulte du fait que l'EFV est un inducteur de l'isoenzyme CYP3A4 qui joue un rôle dans la biotransformation du kétoconazole, et donc l'administration concomitante de ces deux molécules est à éviter [30].

6. Tolérance de l'Éfavirenz :

Malgré son efficacité, l'EFV n'est pas dépourvu d'effets indésirables. En effet, ce dernier présente selon plusieurs études un taux élevé d'effets secondaires qui concernent le SNC, y compris plus fréquemment des vertiges, de l'insomnie, des troubles de la concentration, agitation, amnésie, somnolence, rêves anormaux, ataxie et hallucinations. Tous ont été liés à la toxicité de l'EFV [31]. Autres manifestations liées au SNC ont été décrites, telles que la dépression, l'anxiété, la psychose, ou même des idées suicidaires dans des cas plus extrêmes.

Des manifestations cutanées sont également liées à l'EFV. Elles apparaissent généralement sous forme d'un rash cutané à type de lésions maculopapuleuses modérées, qui peuvent apparaître et disparaître pendant les premières semaines du traitement, ou évoluer d'une manière intermittente. Des cas extrêmement rares de syndrome de Steven Johnson ont également été décrits, ces derniers nécessitent l'arrêt immédiat du traitement [32].

L'EFV peut également être à l'origine d'effets indésirables digestifs, à type de nausées, vomissements, anorexie, malabsorption, et peut également causer une élévation du cholestérol total et des triglycérides [25].

Plus rarement, d'autres effets secondaires peuvent être liés à l'EFV, parmi lesquels on cite : gynécomastie, lipodystrophie, arthralgies ou encore myalgies [25].

Tableau V : Récapitulatif des effets indésirables de l'EFV

Type d'effets indésirables	Exemples
Neuropsychiatriques	<ul style="list-style-type: none">• Insomnie• Rêves anormaux• Anxiété• Agitation• Bas rendement scolaire
Cutanés	<ul style="list-style-type: none">• Rash cutané
Digestifs	<ul style="list-style-type: none">• Vomissements
Métaboliques	<ul style="list-style-type: none">• Gynécomastie

III. Effets indésirables de l'Éfavirenz :

Bien qu'il soit généralement considéré comme sûr, l'EFV présente plusieurs effets indésirables, dont la majorité reste légère ou modérée. Les effets à court terme, qui apparaissent généralement dans les premiers jours ou les premières semaines de traitement, sont généralement prévisibles et relativement faciles à contrôler. Ils comprennent en premier lieu des symptômes liés au SNC, qui sont bien définis, et constituent les effets indésirables les plus caractéristiques liés à l'EFV, et des réactions cutanées tel un rash cutané à type de lésions maculo-papuleuse modérées, spontanément résolutive ou qui évoluent de façon intermittente et qui sont généralement bien tolérées. Toutefois, des cas de réactions cutanées sévères tel le syndrome de Steven Johnson ont été décrit chez moins de 1% des patients. Le taux d'arrêt du traitement suite à ces effets ne dépasse pas les 2% [33].

Différents essais cliniques ont documenté une forte incidence des symptômes neuropsychiatriques tels l'insomnie, les rêves anormaux, l'anxiété, le bas rendement scolaire résultant des troubles de concentration, l'agitation ou encore l'irritabilité. Ces symptômes sont généralement bien tolérés, et sont spontanément résolutifs dans quelques semaines voire quelques mois, et ne nuisent la plupart du temps en rien à l'observance et à la qualité de prise en charge des patients. Par ailleurs, d'autres manifestations beaucoup plus sévères ont été décrites chez moins de 2% des patients, parmi lesquelles on cite la dépression sévère, la psychose. Ces manifestations aboutissent à une mauvaise observance thérapeutique ou carrément à un arrêt du traitement dans 2 à 24% des cas [33].

Les effets indésirables de l'EFV en dehors de ceux liés au SNC restent généralement moins fréquent, et n'ont pas fait l'objet de plusieurs recherches ou d'études clinique, on cite notamment les effets indésirables digestifs tels que les nausées, les vomissements, et les symptômes métaboliques avec comme exemple la gynécomastie, l'hyperglycémie, ou encore la lipodystrophie [33].

1. Effets indésirables neuropsychiatriques :

A. Physiopathologie et mécanismes de survenue :

Le mécanisme responsable des effets indésirables de l'EFV liés au SNC n'a pas été étudié profondément et n'est pas encore parfaitement élucidé. Selon une étude conduite par Apostolova et al [33], l'effet de l'EFV a été lié à la présence d'un stress oxydatif, provenant principalement des mitochondries, la principale source d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans la cellule humaine. En effet, leurs recherches ont démontré que l'EFV déclenche un dysfonctionnement mitochondrial dans les neurones et les astrocytes, caractérisé par une inhibition directe du complexe I de la chaîne de transport d'électrons, une diminution du taux d'O₂, une augmentation de la production de ROS et une chute du potentiel de membrane mitochondriale. Dans les cellules gliales, l'augmentation de la concentration AMP : ATP déclenchée par un dysfonctionnement mitochondrial provoque l'activation de l'AMPK,

conduisant à une régulation à la hausse de la glycolyse et à une augmentation conséquente des niveaux intracellulaires d'ATP. L'EFV augmente également la synthèse de l'oxyde nitrique (NO) dans les cellules gliales, mais pas dans les neurones, et cette action est impliquée dans l'interférence mitochondriale et les effets bioénergétiques générés par l'EFV dans les cellules gliales [33].

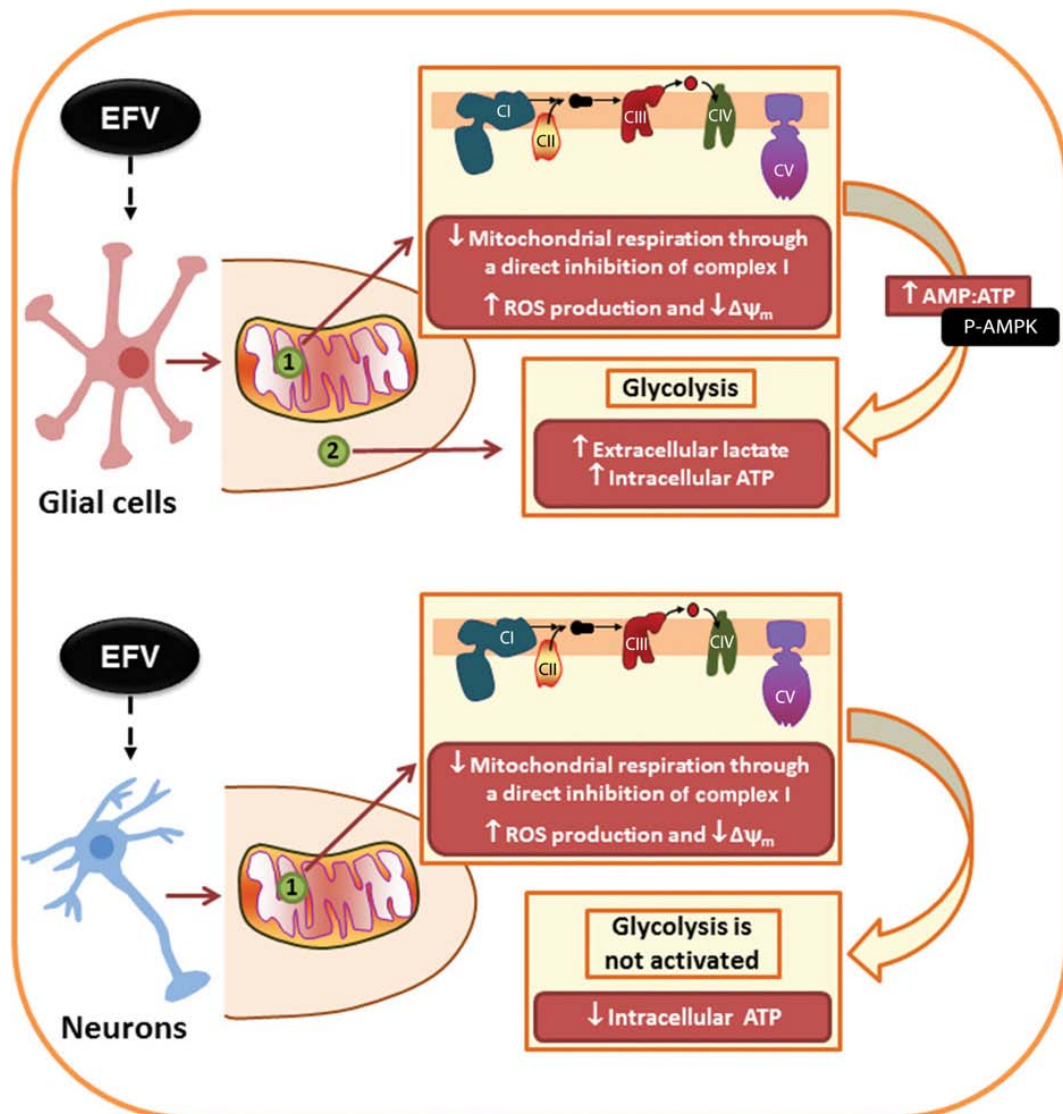


Figure 23 : Effet de l'EFV sur les neurones et les cellules gliales [34]

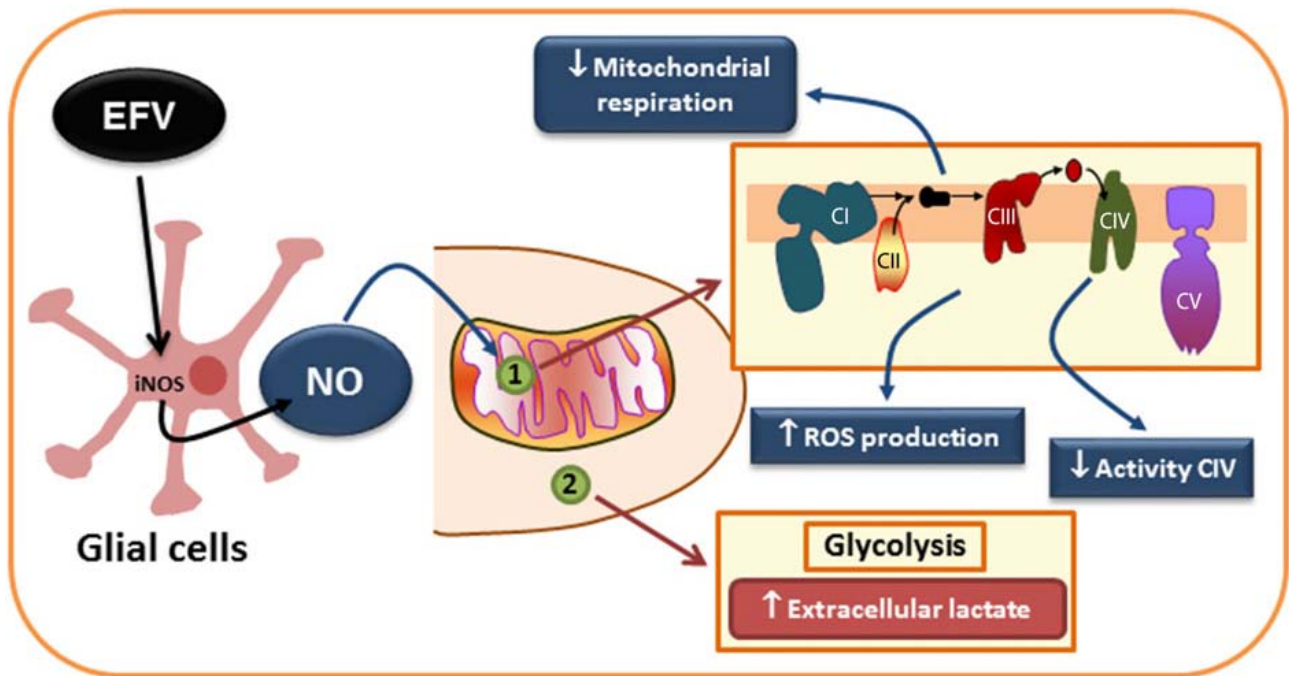


Figure 24 : Effet de l'EFV sur le NO au niveau des cellules gliales [34]

L'EFV comme on l'a déjà cité, peut dans de rares cas causer des effets indésirables neuropsychiatriques graves, telle la psychose, la manie, ou même des hallucinations. Le mécanisme responsable de ce processus quant à lui n'est pas encore parfaitement élucidé. Une étude in vitro et in vivo, a exploré un grand nombre de récepteurs, et a montré que l'EFV agit principalement comme un agoniste partiel des récepteurs de la sérotonine 5-HT_{2C} et particulièrement 5-HT_{2A}, ce qui aboutit à des manifestations similaires à celles des hallucinogènes tel le LSD [35]. Récemment, une étude a démontré que l'EFV induit des effets de type anxiogène et dépressif. Ces actions ont été liées à des altérations des concentrations striatales de monoamines et de leurs métabolites, ainsi que des neurotransmetteurs glutamate et GABA [36].

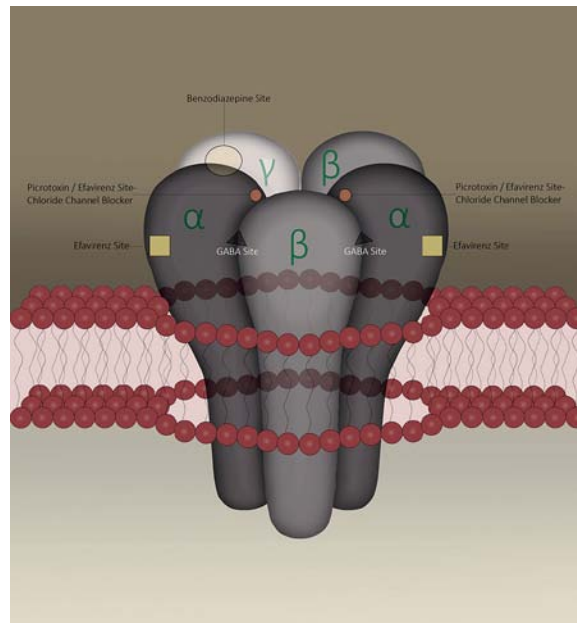


Figure 25 : Interactions de l'EFV avec les récepteurs GABA-A [37]

B. Différents effets neuropsychiatriques de l'EFV :

➤ **Insomnie :**

L'insomnie est l'un des effets indésirables neuropsychiatriques les plus fréquents liés à l'EFV. Cette dernière se définit par la difficulté persistante à s'endormir, à rester endormi ou comme un sommeil non réparateur qui est associé à une altération des fonctions diurnes [38]. En effet, cette plainte fréquente des patients sous EFV peut apparaître dès les premières semaines du traitement, et peut être spontanément résolutive ou persister pendant plusieurs mois voire des années après l'initiation du traitement, et peut même aboutir à l'arrêt du traitement dans des cas plus extrêmes [39].

La fréquence de cet effet indésirable reste variable selon différentes études, elle peut varier entre de faibles pourcentages jusqu'à des pourcentages assez élevés, avoisinant les 30%.

Dans une étude conduite par Fumaz et al [40] en 2005, et qui a intéressé 60 patients suivis par EFV, 17 patients soit 28,3% de l'ensemble des individus ont rapporté de l'insomnie.

Une autre étude conduite en 2001 par Teglas et al [41] qui a intéressé 33 enfants traités par EFV a montré qu'un nombre de 5 enfants, soit 15% du total des patients, a présenté l'insomnie comme trouble neuropsychiatrique, et parmi ces derniers 1 patient a interrompu le traitement à cause de l'intolérance de cet effet indésirable.

Une étude menée par Lochet et al [42] a démontré qu'un pourcentage de 12,6% du nombre total des patients, soit 22 patients sur 174 ont eu comme effet indésirable l'insomnie, et que ce dernier était l'un des premiers effets indésirables décrits par les patients, lors des premières semaines suivant l'initiation du traitement.

Une étude menée en Tanzanie par Van De Wijer et al [43] en 2019 et qui a intéressé 72 patients suivis par EFV a montré que 7% soit 5 patients ont décrit une insomnie.

Dans notre série, la fréquence de l'insomnie était de 9%, soit chez 3 patients, chez l'un d'entre eux elle persiste toujours mais ne nuit pas à l'observance thérapeutique, chez un autre elle a régressé pendant les quelques semaines suivant l'initiation du traitement, et chez le dernier patient l'insomnie a persisté jusqu'à ce que ce dernier ait arrêté son traitement à cause de l'intolérance des différents effets indésirables neuropsychiatriques accompagnant l'insomnie.

Tableau VI : Comparaison de la fréquence de l'insomnie à certaines données de la littérature

Étude	Fréquence de l'insomnie
Fumaz et al [40]	28,3%
Teglas et al [41]	15%
Lochet et al [42]	12,6%
Van De Wijer et al [43]	7%
Notre série	9%

➤ **Rêves anormaux :**

Les rêves anormaux ou les cauchemars sont des effets indésirables de l'EFV les plus rencontrés et décrits dans la littérature, si ce ne sont pas les plus fréquents des effets secondaires liés au SNC. La survenue de ces derniers se fait généralement durant les premières semaines du traitement, et l'évolution se fait soit vers la résolution au fil du temps, ou la persistance.

La fréquence de survenue des rêves anormaux ou cauchemars varie largement entre les différentes études traitant ce sujet, elle peut aller de 5% jusqu'à 50%.

L'arrêt du traitement à cause des rêves anormaux est rare, et demeure un cas extrême d'intolérance à l'EFV.

Une étude menée en Tanzanie par Van De Wijer et al [43] en 2019 et qui a intéressé 72 patients suivis par EFV a montré que 49% soit 35 patients ont eu des rêves anormaux, contre 48,3% dans l'étude menée par Fumaz et al [40], 21,8% chez l'étude de Lochet et al [42], 15% chez Teglas et al [41], et 4,93% chez Tukei et al [44].

Dans notre série, la fréquence des rêves anormaux était de 6%, soit chez 2 patients. L'un d'eux a dû arrêter le traitement face à la persistance des effets indésirables, et pour le deuxième patient la régression de cet effet s'est faite au fil de l'évolution du traitement jusqu'à sa résolution totale et spontanée.

Tableau VII : Comparaison de la fréquence des rêves anormaux à certaines données de la littérature

Étude	Fréquence des rêves anormaux
Van De Wijer et al [43]	49%
Fumaz et al [40]	48,3%
Lochet et al [42]	21,8%
Teglas et al [41]	15%
Tukei et al [44]	4,93%
Notre série	6%

➤ **Anxiété et agitation :**

L'anxiété et l'agitation font partie des effets indésirables de l'EFV liés au SNC. Ils apparaissent en général lors des premières semaines du traitement, leur fréquence est variable d'une étude à une autre, et leur évolution diffère également, elle peut aller d'une résolution spontanée après quelques semaines d'initiation du traitement ARV, à la persistance voire l'intolérance et l'arrêt du traitement.

Dans l'étude menée par Van de Wijer et al [43], 24% des patients, soit un nombre de 17 patients ont décrit avoir souffert de l'anxiété, contre 8% chez Lochet et al [42], et 4,9% chez Tukei et al [44].

Quant à l'agitation, elle a été décrite dans l'étude menée par Lochet et al [42] chez 5,77% des patients, soit chez 8 patients.

Dans notre série, l'anxiété a été rapportée par 2 patients soit 6%, et l'agitation par 1 patient soit 3%.

Tableau VIII : Comparaison de la fréquence de l'anxiété à certaines données de la littérature

Étude	Fréquence
Van De Wijer et al [43]	24%
Lochet et al [42]	8%
Tukei et al [44]	4,9%
Notre série	6%

Tableau IX : Comparaison de la fréquence de l'agitation à certaines données de la littérature

Étude	Fréquence
Lochet et al [42]	5,7%
Notre série	6%

➤ **Bas rendement scolaire :**

Le bas rendement scolaire est la résultante des troubles de concentrations et des troubles de sommeil induits par l'EFV. Sa survenue est peu fréquente, et son évolution est variable d'un patient à un autre, et également selon les études.

Dans l'étude menée par Van de Wijer et al [43], le bas rendement scolaire a été décrit chez 12% des patients inclus dans l'étude, soit chez 8 enfants.

Dans notre série, la fréquence du bas rendement scolaire est de 6%, soit chez 2 patients.

Tableau X : Comparaison de la fréquence du bas rendement scolaire avec certaines données de la littérature

Étude	Fréquence
Van De Wijer et al [43]	12%
Notre série	3%

2. Effets indésirables cutanés :

Le rash cutané est la manifestation dermatologique la plus fréquente liée à l'EFV. Il se caractérise par des lésions érythémato-papuleuse annulaires, qui peuvent apparaître directement après l'introduction d'un protocole thérapeutique comprenant l'EFV, et dont l'évolution est généralement bénigne, spontanément résolutive ou évoluant de façon intermittente [45]. Toutefois, il se peut d'avoir des manifestations cutanées plus sévères, et face auxquelles il est impératif d'arrêter le protocole thérapeutique contenant l'EFV, notamment le syndrome de Steven-Johnson, qui est une urgence vitale [46].

Une étude conclue que le traitement par EFV peut être maintenu en cas de rash cutané modéré, mais recommande qu'il faut impérativement monitorer les transaminases et arrêter le traitement immédiatement en cas hépatite [47].

Dans les études menées par Teglas et al [41] et Tukei et al [44], les fréquences du rash cutané étaient respectivement de 15% et de 1,8%.

Quant à notre série, le rash cutané a été trouvé chez un seul patient, dont l'évolution et intermittente et jusqu'au moment de réalisation de notre étude était sans sévérité.

Tableau XI : Comparaison des effets indésirables cutanés avec certaines données de la littérature

Étude	Fréquence
Teglas et al [41]	15%
Tukei et al [44]	1,8%
Notre série	3%

3. Effet indésirables métaboliques :

La gynécomastie se définit par une prolifération de la glande mammaire chez l'homme due à des changements physiologiques, à des maladies systémiques, à des tumeurs et à certains médicaments. La gynécomastie induite par les médicaments est rare. L'éfavirenz est le médicament antirétroviral le plus fréquemment signalé dans plusieurs études comme cause de gynécomastie [48].

La survenue de la gynécomastie chez les patients traités par l'EFV est rare, et les mécanismes qui y sont responsables ne sont pas encore parfaitement élucidés. Il existe plusieurs hypothèses qui expliquent le mécanisme d'induction de la gynécomastie par l'EFV, parmi lesquelles on cite [48] :

1. L'effet œstrogénique direct de l'EFV : Il a été démontré que l'EFV stimule la croissance du cancer du sein MCF-7 et ZR-75-1 par l'intermédiaire des récepteurs œstrogéniques.
2. Augmentation de la réponse des cytokines interleukine-2 et 6 (IL-2 et IL-6) médiée par les cellules T auxiliaires. L'augmentation des niveaux d'IL-2 est associée à la prolifération in vitro des cellules de carcinome mammaire, et l'IL-6 est associée à l'activité de l'aromatase qui provoque une augmentation des niveaux d'œstrogènes qui stimulent l'hypertrophie mammaire.
3. Inhibition de l'activité de l'œstrogène dans les cellules de carcinome mammaire.

Selon une étude, la régression de la gynécomastie induite par l'EFV peut se produire après 4 semaines d'arrêt de traitement [49], et une seconde étude a démontré que la régression de la gynécomastie se fait 5 mois après l'arrêt de l'EFV [50], et une troisième étude a démontré que la gynécomastie a régressé deux mois après l'arrêt de l'EFV et l'introduction d'un protocole contenant le Dolutégravir (DTG) [51].

La fréquence de survenue de la gynécomastie reste rare, elle est décrite dans l'étude de Tukei et al [44] chez 0,6% des patients, soit chez 1 seul individu.

Dans notre série, la gynécomastie a été décrite chez un seul patient, son évolution était persistante, et n'a régressé qu'après avoir introduit un protocole thérapeutique contenant le LPV/RTV.

Tableau XII : Comparaison de la fréquence de la gynécomastie avec certaines données de la littérature

Étude	Fréquence
Tukei et al [44]	0,6%
Notre série	3%

4. Effets indésirables digestifs :

Les divers effets indésirables digestifs liés à l'EFV sont les nausées et les vomissements. Leur survenue suit généralement les premiers jours ou premières semaines suivant l'introduction du traitement. Leur évolution est dans la plupart des cas bénigne, et n'évolue que rarement vers des situations extrêmes nécessitant l'arrêt du traitement.

Dans les études menées par Fumaz et al [40] et Tukei et al [44], les fréquences de la survenue des effets indésirables digestifs étaient respectivement de 15% et 5,5%.

Dans notre série, un seul patient présentait des vomissements, qui ont régressé après l'arrêt du traitement.

Tableau XIII : Comparaison de la fréquence des effets indésirables digestifs avec certaines données de la littérature

Étude	Fréquence
Fumaz et al [40]	15%
Tukei et al [44]	5,5%
Notre série	3%

IV. Prévalence des effets indésirables neuropsychiatriques de l'EFV et les disproportions entre adulte et enfant :

Malgré le grand nombre de recherches évaluant la relation entre l'EFV et la survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques, les données sur la prévalence des symptômes sont en partie contradictoires. Certains auteurs ont observé la survenue des effets indésirables d'ordre neuropsychiatriques chez la moitié des patients inclus dans leurs études [42] [52], ou des fois même chez plus que la moitié [53]. Les symptômes sont légers à modérés et consistent essentiellement en des vertiges, des hallucinations, des cauchemars, des rêves anormaux et des insomnies. La plupart des auteurs montrent que les réactions apparaissent après la première dose et qu'elles disparaissent généralement à la fin du premier mois de traitement [52][54][55].

Des rapports font état d'un arrêt du traitement dans 4 à 10 % des cas en raison de ces symptômes, principalement après le premier mois de traitement [56]. D'autres auteurs rapportent cependant un arrêt dans 46% des cas [57], dont environ la moitié est due à des symptômes neuropsychiatriques [42][57]. De même, la persistance des troubles du SNC liés à l'éfavirenz ne fait pas l'unanimité. La plupart des études décrivent des symptômes neuropsychiatriques précoces, tandis que d'autres font état de symptômes à long terme. L'étude menée par Lochet et al [42] a conclu que les effets indésirables étaient plus fréquents au cours du premier mois, mais qu'ils persistaient souvent plus longtemps (chez 10 à 59 % des patients) [56][58], une autre étude menée par Fumaz et al [40] a montré qu'ils pouvaient même être présents deux ans après le début du traitement. Dans certains cas, les chercheurs ont observé les mêmes symptômes dès le premier mois de traitement, bien qu'il soit souligné que la plupart des symptômes induits par l'éfavirenz disparaissent généralement avec le temps, contrairement aux symptômes induits par les inhibiteurs de protéase [59].

La diversité des méthodes d'évaluation utilisées est l'un des facteurs à l'origine de ces résultats disparates. La plupart des études publiées ont utilisé différentes méthodologies pour évaluer la toxicité possible pour le SNC. Certains auteurs ont appliqué des méthodes validées peu sensibles, tandis que d'autres ont adapté leurs propres questionnaires non validés. Par conséquent, il a été recommandé d'évaluer l'éventail des effets associés à l'EFV par groupes : premièrement, l'anxiété, la dépression, le stress et les problèmes de concentration quotidienne ; deuxièmement, les rêves anormaux et les troubles du sommeil ; et enfin, les vertiges et la confusion [60]. Les populations étudiées ont également varié, bien que cela ne soit probablement pas l'un des principaux inconvénients, car les caractéristiques de base ont été décrites en détail dans la plupart des cas et les facteurs de confusion potentiels ont également été contrôlés statistiquement.

Néanmoins, malgré les disparités observées dans les données, il existe un consensus général sur le fait que des effets neuropsychiatriques sont associés à l'éfavirenz, au moins chez une proportion considérable de patients peu après le début du traitement, et dans une proportion variable à long terme.

La prévalence des effets indésirables neuropsychiatriques n'est pas la même entre adulte et enfant. En effet, en comparant plusieurs études on peut constater que les effets indésirables neuropsychiatriques sont beaucoup plus prononcés chez l'adulte que chez l'enfant, et peuvent même aboutir à l'interruption du traitement [61]. Il est possible que les enfants, en raison d'une prédisposition différentielle aux effets secondaires des médicaments, souffrent simplement moins des effets secondaires de l'Éfavirenz sur le SNC que les adultes. Cependant, les soignants considèrent généralement que les problèmes d'internalisation sont moins problématiques parce que ces problèmes sont moins graves et moins problématiques vu qu'ils sont caractérisés par une détresse interne, plutôt que par un comportement ouvertement négatif ou perturbateur sur le plan social.

Il existe également une hypothèse sur laquelle on pourrait s'appuyer dans l'explication de la faible prévalence des effets indésirables chez les enfants par rapport aux adultes, qui peut être la difficulté de la détection et la description des problèmes neuropsychiatriques chez les enfants en période de transition vers l'adolescence.

Une autre hypothèse serait plausible dans l'étude de ce sujet, qui serait la méconnaissance de ces symptômes par les parents, et qu'ils ne le considèrent pas comme des effets indésirables liés au traitement, et il en résulte le non signal de ces derniers au personnel soignant. En effet, tous ces éléments précédemment décrits rendent les problèmes d'internalisation en particulier et les problèmes neuropsychiatriques difficiles à détecter, en particulier lorsqu'on s'appuie sur les rapports des parents ou des soignants, vu que leurs témoignages restent subjectifs et peuvent largement varier selon leur niveau intellectuel et socio-économiques.

Ceci dit, la sensibilisation et l'éducation thérapeutique des parents, que ça soit par le personnel soignant ou par les médiateurs thérapeutiques et cruciale pour assurer une bonne observance et une bonne adhésion des patients aux protocoles thérapeutiques.

V. Concentration plasmatique de l'Éfavirenz et effets

indésirables :

Pour évaluer la relation entre la concentration plasmatique de l'EFV et la survenue des effets indésirables liés à ce dernier, une étude a été menée en 2005 par Gutierrez et al [62]. Cette étude a inclus un ensemble de patient qui recevaient un protocole de thérapie antirétrovirale incluant EFV, AZT et 3TC. De manière inattendue, plus de la moitié des patients ont signalé des symptômes neuropsychiatriques pendant le traitement à long terme à l'Éfavirenz, principalement des troubles légers du sommeil et des vertiges matinaux, et un quart des patients ont développé une toxicité retardée du SNC qui a conduit à l'arrêt du traitement à l'éfavirenz. Il convient de noter que tous les arrêts de traitement concernaient des patients traités à l'éfavirenz depuis 11 ans, et qu'un des patients avait reçu le médicament pendant près de 3 ans, tandis que la plupart des études antérieures évaluant la toxicité de l'éfavirenz pour le SNC des patients qui avaient reçu le médicament pendant des périodes plus courtes [39][56], ce qui soulève des inquiétudes quant à la toxicité neuropsychiatrique tardive de l'éfavirenz.

Dans une étude transversale récente portant sur 60 patients ayant reçu de l'éfavirenz pendant une durée médiane de 22 mois, une grande variété de symptômes neuropsychiatriques a été observée chez 54 % des patients, principalement des vertiges, des changements d'humeur et de l'irritabilité [40]. Par conséquent, la prévalence des symptômes neuropsychiatriques persistants chez les patients recevant traitement à long terme à l'éfavirenz peut être élevée.

Les concentrations plasmatiques d'éfavirenz chez les patients participant à cette étude variaient de 0,62 µg/ml 12,59 µg/ml [62]. Les patients présentant des symptômes neuropsychiatriques pendant le traitement à l'éfavirenz avaient généralement des concentrations plasmatiques de 12,74 µg/ml. Ce seuil s'est avéré avoir le meilleur pouvoir

discriminant pour évaluer le risque de toxicité pour le SNC dans cette étude. En effet, les patients qui avaient des concentrations plasmatiques d'Éfavirenz supérieures à cette valeur à n'importe quel moment de l'étude étaient beaucoup plus susceptibles que les autres de signaler des symptômes neuropsychiatriques. Inversement, les patients dont les concentrations d'Éfavirenz sont inférieures à cette valeur semblent présenter un faible risque de développer des effets indésirables liés au SNC au cours d'un traitement à long terme par l'Éfavirenz.

Peu d'études antérieures ont abordé la relation entre les concentrations d'Éfavirenz et la toxicité pour le SNC [39][56]. Dans l'étude menée par Marzolini et al [56], la toxicité pour le SNC était ~3 fois plus fréquente chez les patients présentant des concentrations élevées d'Éfavirenz (14 µg/ml) que chez les patients présentant des concentrations de 1 à 4 µg/ml [56]. Gallego et al [39] ont également trouvé une relation entre les concentrations plasmatiques de l'Éfavirenz, l'insomnie et la qualité du sommeil.

Cette étude menée par Gutierrez et al [62] a été conçue pour répondre à l'hypothèse selon laquelle les patients qui présentent une toxicité à long terme pour le SNC pendant le traitement à l'Éfavirenz pourraient être ceux dont l'exposition plasmatique à ce dernier est la plus élevée. Afin d'obtenir une mesure plus fiable de l'exposition globale au médicament, les concentrations plasmatiques d'Éfavirenz ont été mesurées à plusieurs reprises au cours de la période d'étude. Ces résultats confirment que la toxicité du SNC associée au traitement à long terme par l'Éfavirenz est liée aux concentrations plasmatiques élevées de ce dernier, et ils suggèrent que les patients qui atteignent ces concentrations élevées peuvent être plus à risque de développer des effets indésirables neuropsychiatriques retardés à long terme.

La relation entre les effets indésirables liés au SNC et les concentrations plasmatiques d'Éfavirenz ouvre la voie à l'étude de l'individualisation de la posologie basée sur la surveillance des concentrations plasmatiques comme moyen d'optimiser la gestion du traitement à l'Éfavirenz.

Le suivi thérapeutique des médicaments pourrait être particulièrement utile pour les patients dont les options thérapeutiques sont limitées et pour ceux qui souffrent de troubles "mineurs" chroniques du SNC (par exemple, anomalies du sommeil) pendant le traitement à l'éfavirenz. Une amélioration des symptômes après une réduction de la dose est théoriquement possible, et une expérience suggère que cette amélioration peut effectivement se produire [63].

Une préoccupation majeure lors de l'ajustement des doses de médicaments antirétroviraux pour éviter la toxicité peut compromettre l'efficacité virologique du médicament. Il a été démontré que les concentrations plasmatiques d'éfavirenz influencent la réponse virologique aux traitements à base d'INNTI [56], mais il existe peu de données sur le niveau plasmatique souhaitable pour obtenir un succès virologique.

Selon des données antérieures, le taux plasmatique d'éfavirenz doit être supérieur à $1\mu\text{g/ml}$ pour assurer la suppression du VIH-1 [56]. Dans l'étude menée par Gutierrez et al [62], la plupart des patients ont atteint des concentrations bien supérieures à ce niveau et, de fait, tous ont maintenu une suppression virologique complète pendant le traitement à l'éfavirenz. Par conséquent, si $1\mu\text{g/ml}$ est considéré comme une concentration cible appropriée, il est possible de réduire la dose pour éviter la toxicité dans certains cas, en particulier chez les patients n'ayant jamais reçu d'INNTI et présentant une suppression virale de longue durée. Cependant, la situation peut être différente chez les patients prétraités, pour lesquels des concentrations élevées d'éfavirenz peuvent être nécessaires pour atteindre la suppression virale. Cela peut être le cas pour les patients en échec thérapeutique avec la névirapine, pour lesquels des taux plasmatiques d'éfavirenz plus élevés ($3\mu\text{g/ml}$) peuvent être associés à de meilleures chances de succès virologique.

VI. Gestions des effets indésirables de l'EFV :

Les effets indésirables liés à l'EFV sont variables, ils comprennent surtout des effets neuropsychiatriques, cutanés, digestifs et métaboliques. Cependant, il n'existe pas jusqu'à présent des recommandations et guidelines codifiés pour gérer ces différents événements liés à cet ARV.

En effet, la gestion d'un effet indésirable de l'EFV doit se faire en fonction de la sévérité de ce dernier, et du type de l'effet en lui-même. Par exemple lorsque l'effet indésirable est bien toléré, n'a aucun impact sur la qualité de vie du patient et ne met pas la vie de ce dernier en danger, et que l'ARV permet d'atteindre l'objectif de l'efficacité thérapeutique, une surveillance voire un traitement symptomatique seraient envisageables.

Dans un cas plus extrême, lorsque le patient décrit des effets indésirables altérant sa qualité de vie, ou même lorsque ces effets indésirables menacent la vie de ce dernier, l'arrêt de l'EFV est impératif et il faut le substituer sans attendre par une autre molécule.

VII. Limites de notre étude :

- Le nombre de patients (33) reste limité, ce qui ne va pas nous permettre de généraliser nos résultats à la population générale.
- Une étude prospective serait meilleure, prenant des patients naïfs, qui décrit leur état avant et après l'introduction du protocole thérapeutique contenant l'EFV, et permettant ainsi d'avoir une idée exacte sur les événements survenant après l'introduction de ce dernier, et avoir une éventuelle idée sur la tolérance des patients à cet ARV.
- L'idéal aurait été de pouvoir monitorer la concentration plasmatique de l'EFV chez les patients, pour pouvoir établir d'une manière concrète le seuil minimal d'efficacité thérapeutique, et le seuil maximal après lequel apparaissent les effets indésirables.

- Le bas nombre de patients ayant déjà eu des effets indésirables liés à l'EFV fait suggérer qu'il existe un problème de sous-déclaration des effets indésirables, qui pourrait être liés au niveau de connaissances des parents des patients vis-à-vis les effets indésirables de l'EFV.

VIII. Recommandations :

L'un des principaux objectifs de notre étude est de proposer des solutions pratiques pour assurer une prise en charge et un suivi adéquat de ces patients, et ainsi une meilleure adhésion des patients au traitement. Pour aboutir à cette fin, nous avons essayé de proposer un certain nombre de recommandations à suivre au sein du service :

- **Promouvoir la médiation thérapeutique :**
 - En guise de sensibiliser les parents et les inciter au respect des règles générales liées à la prescription médicamenteuse, à savoir le respect du nombre et horaires de prises, le respect des rendez-vous et l'approvisionnement régulier en traitement, les faire part des effets indésirables liés à l'EFV et ainsi limiter le problème de sous-diagnostic.
- **Formation du corps médical du service :**
 - Afin de consacrer une partie de l'interrogatoire lors des consultations périodiques pour se renseigner auprès des parents sur la présence ou non des effets indésirables liés à l'EFV.
- **Établir une fiche informative détaillée :**
 - Consacrée à la recherche des effets indésirables de l'EFV à mettre dans le dossier du patient et dans le logiciel de base de données du service, et veiller à l'actualiser régulièrement lors de chaque consultation.
- **Assurer un suivi pédopsychiatrique rapproché :**
 - Pour les patients ayant déjà décrit des effets indésirables d'ordre neuropsychiatrique, mais également ceux vulnérables et susceptibles de

développer des troubles psychiatriques.

- **Transition vers le Dolutégravir :**
 - Dès que le patient atteigne l'âge de 4 semaines et un poids supérieur à 3kg.



CONCLUSION



L'Éfavirenz est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) approuvé et utilisé dans les protocoles des trithérapies antirétrovirale depuis 1998. Bien qu'il soit efficace, cet ARV n'est pas dépourvu d'effets indésirables.

Les effets indésirables liés au traitement par l'Éfavirenz sont fréquents et d'intensité variable. Ces derniers sont prédominés par des effets indésirables d'ordre neuropsychiatrique, notamment les rêves anormaux, l'insomnie, l'anxiété, et plus rarement des effets indésirables de type cutané, digestif et métaboliques.

Ces effets peuvent être tolérables, comment peuvent être un motif de diminution des doses optimale, voire l'arrêt complet du traitement, ce qui va non seulement compromettre les chances du patient d'aboutir à une efficacité thérapeutique et limitant la réplication virale, mais également le mettre dans le risque de développer des résistances au traitement, et éventuellement assombrir le pronostic global de l'évolution générale de la maladie.

Nous avons essayé à travers cette étude de décrire les différents effets indésirables liés à l'EFV, établir une idée sur leurs différents types et leur fréquence, évaluer leur tolérance, et globalement les mieux connaître pour anticiper leur survenue et les gérer d'une manière efficace.

Des études prospectives menées à une plus grande échelle et bien ciblées seront certes les bienvenues. En attendant, des recommandations dictées par le bon sens et basées sur les dernières acquisitions scientifiques ont été proposées dans ce travail.

Ces recommandations sont axées sur la promotion de la médiation thérapeutique, et l'établissement de toute une philosophie basée sur une approche multidisciplinaire, pour mieux cerner ces effets indésirables, et ainsi assurer une prise en charge adéquate des patients, et éventuellement aboutir à une adhésion de ces derniers à leur traitement.

Pour conclure, on peut résumer ces recommandations comme suit :

- **Promotion de la médiation thérapeutique :**
 - Afin de sensibiliser les parents au sujet de ces effets indésirables et ainsi essayer de résoudre le problème de sous-diagnostic.
- **Assurer une prise en charge multidisciplinaire :**
 - Incluant le pédiatre et le pédopsychiatre pour mieux cerner la survenue et la gestion des effets indésirables neuropsychiatriques
- **Transition vers le Dolutégravir :**
 - Pour les patients âgés de plus de 4 semaines et ayant un poids de plus de 3kg.



Résumé :

Les effets indésirables liés au traitement par EFV sont d'une fréquence et d'une sévérité variable. Un suivi thérapeutique rigoureux s'impose pour dépister ces complications et les prendre en charge de façon optimale.

Le principal but de notre étude est de décrire la tolérance des enfants vivant avec le VIH à l'EFV, étudier la fréquence de survenue de ces effets indésirables et de mettre en relief leur impact sur l'observance du traitement et la réponse thérapeutique, et discuter également les facteurs prédictifs de leur survenue, et conclure par des recommandations et solutions pratique, pour garantir une prise en charge adéquate des patients , et assurer l'adhésion optimales de ces derniers à leur traitement.

Pour aboutir à notre objectif, nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive au service de Pédiatrie A de l'hôpital mère et enfant du CHU Mohamed VI de Marrakech, portant sur 33 patients suivis selon des protocoles thérapeutiques comprenant l'EFV, sur un total de 80 patients suivis au service selon tous les protocoles confondus. La moyenne d'âge était de 9,12 ans pour des extrêmes allant de 3 à 17 ans, et la répartition des patients selon le sexe était comme suit : 61% des patients de sexe masculin et 39% de sexe féminin. 4 patients sur 33 ont présenté des effets indésirables, soit 12% du total des patients.

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits dans notre étude sont ceux de type neuropsychiatrique, à type d'insomnie, rêves anormaux, anxiété, agitation, et bas rendement scolaire. Plus rarement on a trouvé des effets indésirables de type cutané, digestif, et métabolique. L'intensité et l'évolution de ces effets indésirables est variable d'un patient à un autre. En effet, dans notre série se trouvent des patients chez qui les effets indésirables ont été spontanément résolutifs, chez un seul patient la gynécomastie a persisté jusqu'au changement du protocole thérapeutique, et chez un seul patient les effets indésirables ont été intolérables et ont persisté jusqu'à l'arrêt du traitement. Nous avons essayé de traiter le sujet de différentes perspectives, en essayant de décrire les mécanismes de survenue des effets indésirables, la corrélation entre la concentration plasmatique et la survenue de ces derniers, et la comparaison de leur fréquence entre adulte et enfant. Nous avons conclu notre étude par l'établissement d'un ensemble de recommandations pour

mieux cerner ces effets indésirables, et ainsi assurer une prise en charge optimale des patients.

Abstract:

The frequency and severity of adverse events associated with EFV therapy vary. Rigorous therapeutic follow-up is necessary to detect these complications and manage them optimally.

The main aim of our study is to describe the tolerance of children living with HIV to EFV, to study the frequency of occurrence of these adverse events and to highlight their impact on treatment adherence and therapeutic response, and also to discuss the predictive factors of their occurrence, and to conclude with recommendations and practical solutions, to ensure adequate management of patients, and to ensure optimal adherence of the latter to their treatment.

In order to achieve our objective, we conducted a retrospective study in the Pediatrics A department of the Mother and Child Hospital of the Mohamed VI University Hospital of Marrakech, on 33 patients followed according to therapeutic protocols including EFV, out of a total of 80 patients followed in the department according to all the protocols combined. The average age was 9.12 years with extremes ranging from 3 to 17 years, and the distribution of patients by sex was as follows: 61% of patients were male and 39% female. 4 patients out of 33 presented adverse events, as in 12% of the total number of patients.

The most frequently described adverse events in our study were neuropsychiatric, such as insomnia, abnormal dreams, anxiety, agitation, and poor school performance. More rarely, we found cutaneous, digestive, and metabolic adverse effects. The intensity and evolution of these adverse effects is variable from one patient to another. Indeed, in our series there are patients in whom the adverse effects were spontaneously resolved, in one patient the gynecomastia persisted until the change of therapeutic protocol, and in one patient the adverse effects were intolerable and persisted until the treatment was stopped. We tried to treat the subject from different perspectives, trying to describe the mechanisms of occurrence of the adverse effects, the correlation between plasma concentration and occurrence of the latter, and the comparison of their frequency between adults and children. We concluded our study by establishing a set of recommendations to better identify these adverse effects, and thus ensure optimal patient management.

ملخص

تعتبر الآثار الجانبية المرتبطة بعلاج الافافيرينز مختلفة من حيث الشدة والوتيرة، مما يضعني أمام ضرورة القيام بمناخبة علاجية بغية اكتشاف هذه المضاعفات ومعالجتها على النحو الأمثل

يعتبر الهدف الرئيسي من دراستنا هو وصف مدى تحمل الأطفال المصابين بءاء فقدان المناعة المكتسبة لهذا الدواء، دراسة تواتر حدوث هذه الأحداث السلبية وإبراز أثرها على الالتزام بالعلاج والاستجابة العلاجية، وكذلك مناقشة العوامل التنبؤية لحدوثها واختتامها بتوصيات وحلول عملية، لضمان رعاية مثلى للمرضى، وضمان الالتزام الأمثل من جانب هؤلاء بالعلاج

ومن أجل تحقيق هدفنا، أجرينا دراسة بأثر رجعي في قسم طب الأطفال بمستشفى الأم والطفل بمستشفى محمد السادس الجامعي بمراكش، على 33 مريضا يتبعون حسب البروتوكولات العلاجية تعتمد على الايفافيرينز، من أصل 80 مريضا يتبعون في القسم وفقا لجميع البروتوكولات مجتمعة. وكان متوسط العمر 9.12 سنة مع أعمار قصوى تتراوح بين 3 و 17 سنة، وكان توزيع المرضى حسب الجنس كما يلي 61٪ من المرضى كانوا من الذكور و39٪ من الإناث 4. مرضى من أصل 33 تعرضوا لأعراض جانبية، أي 12٪ من إجمالي عدد المرضى

كانت الأحداث السلبية الأكثر وصفا في دراستنا هي الأمراض العصبية النفسية، مثل الأرق، والأحلام غير الطبيعية، والقلق، والهياج، وضعف الأداء المدرسي. وفي حالات أكثر ندرة، وجدنا آثارا جانبية جلدية وهضمية وأيضية. تختلف شدة وتطور هذه الآثار الجانبية من مريض الى آخر

في سلسلتنا هناك مرضى تم حل الآثار السلبية لديهم تلقائيا، وفي أحد المرضى استمر التشدي الذكري حتى تغيير البروتوكول العلاجي، وفي أحد المرضى كانت الآثار السلبية لا تطاق واستمرت حتى توقف العلاج

حاولنا معالجة الموضوع من منظورات مختلفة، محاولين وصف آليات حدوث الآثار السلبية، والعلاقة بين تركيز البلازما وظهورها، ومقارنة وتيرتها بين البالغين والأطفال

وقد أنهينا دراستنا بوضع مجموعة من التوصيات لتحديد هذه الآثار السلبية بشكل أفضل، وبالتالي ضمان التكفل الأمثل بالمرضى



ANNEXES



N° :

Fiche d'exploitation

- Identité du patient :

-Nom :

-Prénom :

-Âge :

-Sexe :

-Milieu de résidence :

-Couverture sociale :

- Situation familiale :

-Mère et père : Mariés Séparés Mère célibataire

-Orphelin du père : Orphelin de la mère : Adopté

-Abandonné : Oui Non

-Si oui : Vie seul Vie en institution

- Situation socio-économique :

-Scolarisation : Oui Non

-Niveau intellectuel des parents :

-Niveau socio-économique : Bas Moyen Élevé

- Mode de transmission probable :

*Transmission mère-enfant :

- Accouchement : Voie basse Césarienne
- Allaitement : Maternel exclusif Allaitement mixte
- Allaitement artificiel

*Transmission sexuelle :

- Abus sexuels Sexualité des adolescents

*Transmission sanguine :

- Transfusion AES Drogues IV Non identifié

- Traitements instaurés :

-Schéma thérapeutique ARV :

- EFV+AZT+3TC
- EFV+3TC+ABC

- Dernière charge virale enregistrée en copies/ml :

- Observance :

Évaluation de l'observance par le questionnaire de Girerd

Le questionnaire de Girerd est utilisé pour apprécier et mesurer l'observance médicamenteuse d'un patient. Il comporte 6 questions. Chaque réponse positive vaut 1 point

1. Ce matin avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
2. Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Nombre total de oui =

Score 0 = Bonne observance

Score 1-2 = Minime problème
d'observance

Score ≥ 3 = Mauvaise observance

- Présence d'effets indésirables

Oui

Non

- Effet indésirables notés :
- Absences
- Agitation
- Agressivité
- Amnésie
- Anxiété
- Asthénie
- Ataxie
- Bas rendement scolaire
- Cauchemars
- Céphalées
- Convulsions
- Dépression
- Douleurs abdominales
- Euphorie
- Hallucinations
- Insomnie
- Insomnie d'endormissement

Ralentissement psychomoteur

Rash cutané

Sommeil non récupérateur

Troubles de l'humeur

Vertiges

Vomissements

- **Retentissement sur l'observance :**

Traitement maintenu

Arrêt du traitement

- **Évolution des effets indésirables au fil du temps :**

- Persistance des effets indésirables
- Régression puis résolution des effets indésirables
- Évolution intermittente des effets indésirables

Évaluation de la tolérance de l'Éfavirenz chez les enfants vivant avec le VIH au service de pédiatrie A du
CHU Mohamed VI

Molécules	Suspension buvable disponible	Âge minimal AMM
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INRT)</i>		
Zidovudine, <i>Rétrovir</i> [®]	Sirop 10 mg/ml	3 mois
Lamivudine, <i>Epivir</i> [®]	Sirop 10 mg/ml	3 mois
Zidovudine + lamivudine, <i>Combivir</i> [®]	Non	12 ans
Stavudine, <i>Zérit</i> [®]	Sirop 1 mg/ml	Nouveau-né
Didanosine, <i>Videx</i> [®]	Sirop 10 mg/ml	3 mois
Abacavir, <i>Ziagen</i> [®]	Sirop 20 mg/ml	3 mois
Abacavir + lamivudine, <i>Kivexa</i> [®]	Non	12 ans
Emtricitabine (FTC), <i>Emtriva</i> [®]	Sirop 10 mg/ml	4 mois
<i>Inhibiteurs nucléotidiques de la reverse transcriptase</i>		
Ténofovir, <i>Viread</i> [®]	Non	18 ans
Ténofovir + emtricitabine, <i>Truvada</i> [®]	Non	18 ans
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INNRT)</i>		
Névirapine, <i>Viramune</i> [®]	Sirop 10 mg/ml	2 mois
Éfavirenz, <i>Sustiva</i> [®]	Sirop 30 mg/ml	3 ans et > 13 kg
<i>Inhibiteurs de protéase (IP)</i>		
Nelfinavir, <i>Virocept</i> [®]	Poudre 50 mg/mesure ou Cp à 250 mg écrasés et dissous	3 ans
Lopinavir/ritonavir, <i>Kalétra</i> [®]	Sirop 80 mg/20mg/ml	2 ans
Amprénavir, <i>Agénérase</i> [®]	Sirop 15 mg/ml	4 ans
Fosamprenavir, <i>Telzir</i> [®]	Sirop 50 mg/ml	18 ans
Tipranavir, <i>Aptivus</i> [®]	Non	18 ans
Atazanavir, <i>Reyataz</i> [®]	Non	18 ans
Indinavir, <i>Crixivan</i> [®]	Non	4 ans
Saquinavir, <i>Fortovase</i> [®]	Non	16 ans
<i>Inhibiteurs de fusion</i>		
T20, <i>Fuzéon</i> [®]	Non (voie sous cutanée)	> 6 ans

Évaluation de la tolérance de l'Éfavirenz chez les enfants vivant avec le VIH au service de pédiatrie A du
CHU Mohamed VI

Antirétroviraux	Dosage des comprimés (mg)	Nombre de comprimés ou de gélules par intervalle de poids une fois par jour					Dosage des comprimés (mg)	Nombre de comprimés ou de gélules par intervalle de poids une fois par jour
		3-5,9 kg	6-9,9 kg	10-13,9 kg	14-19,9 kg	20-24,9 kg		
EFV*	Comprimés (sécables) 200 mg	-	-	1	1,5	1,5	200	2
	Comprimés (sécables de deux manières) ^b 600 mg	-	-	Un tiers	Une moitié	Deux tiers	600	2/3
ABQ/3TC	Comprimés (dispensibles) 60/30 mg	2	3	4	5	6	600 + 300	1

TAR de première intention	Schémas de première intention privilégiés	Schémas de première intention alternatifs ^{1,2}
Adultes	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF + 3TC (ou FTC) + DTG ^{3,4} TDF + 3TC (ou FTC) + EFV ₄₀₀ ^{3,4,5} TDF + 3TC (ou FTC) + NVP
Femmes enceintes/allaitant au sein	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF + 3TC (ou FTC) + NVP
Adolescents	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF (ou ABC) + 3TC (ou FTC) + DTG ^{3,4} TDF (ou ABC) + 3TC (ou FTC) + EFV ₄₀₀ ^{3,4,5} TDF (ou ABC) + 3TC (ou FTC) + NVP
Enfants à partir de 3 ans et de moins de 10 ans	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF + 3TC (ou FTC) + EFV (ou NVP)
Enfants de moins de 3 ans	ABC (ou AZT) + 3TC + LPV/r	ABC (ou AZT) + 3TC + NVP



BIBLIOGRAPHIE



1. **Montagnier, L.**
A History of HIV Discovery. *Science* **298**, 1727–1728 (2002).
2. **UNAIDS.**
Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida.
https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2022/UNAIDS_FactSheet
3. **UNAIDS.**
Unaid Data 2022
https://www.unaids.org/en/resources/documents/2023/2022_unaids_data
4. **Miedzinski, L.**
Early Clinical Signs and Symptoms of HIV Infection: Delaying progression to AIDS. *Can Fam Physician.* 1992 Jun;38:1401–10.
5. **Doitsh, G. & Greene, W. C.**
Dissecting How CD4 T Cells Are Lost During HIV Infection. *Cell Host & Microbe* **19**, 280–291 (2016).
6. **Jung, A. C. & Paauw, D. S.**
Diagnosing HIV-Related disease: Using the CD4 count as a guide. *J Gen Intern Med* **13**, 131–136 (1998).
7. **Cihlar, T. & Fordyce, M.**
Current status and prospects of HIV treatment. *Current Opinion in Virology* **18**, 50–56 (2016).
8. **Deeks, S. G., Lewin, S. R. & Havlir, D. V.**
The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet* **382**, 1525–1533 (2013).
9. **Tyler R. Kemnic; Peter G. Gulick.**
HIV Antiretroviral Therapy. 2022 Sep 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
10. **Ministère de la santé.**
Guide national de prise en charge de l'infection à VIH chez l'enfant.
11. **Lowenthal, E., Larru, B. & Eby, J.**
Antiretroviral treatment in HIV-1 infected pediatric patients: focus on efavirenz. *Pediatric Health Med Ther.* 2014 May 29;5:29–42
12. **Sharp, P. M. & Hahn, B. H.**
Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* **1**, (2011).
13. **Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L.**
Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983 May 20;220(4599):868–71
14. **Oleske, J., Minnefor, A., Cooper, R., Thomas, K. & Ahdieh, H.**
Immune deficiency syndrome in children. *JAMA.* 1983 May 6;249(17):2345–9

15. **Vella, S., Schwartländer, B., Sow, S. P., Eholie, S. P. & Murphy, R. L.**
The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS* **26**, 1231–1241 (2012).
16. **UNAIDS**
Le Maroc : une riposte nationale au sida
Le Maroc : une réponse nationale à VIH (unaid.org)
17. **Fanales-Belasio, E., Raimondo, M., Suligoi, B. & Buttò, S.:**
HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann. Ist. Super. Sanità* **46**, (2010).
18. **Cheney, L., Barbaro, J. M. & Berman, J. W.**
Antiretroviral Drugs Impact Autophagy with Toxic Outcomes. *Cells* **10**, 909 (2021).
19. **Arts, E. J. & Hazuda, D. J.**
HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* **2**, a007161–a007161 (2012).
20. **Volberding, P. A. & Deeks, S. G.**
Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *The Lancet* **376**, 49–62 (2010).
21. **Lowenthal, E., Larru, B. & Eby, J.**
Antiretroviral treatment in HIV-1 infected pediatric patients: focus on efavirenz. *PHMT* **29** (2014)
22. **Costa, B. & Vale, N.**
Efavirenz: History, Development and Future. *Biomolecules* **13**, 88 (2022).
23. **Maggiolo, F.**
Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **64**, 910–928 (2009).
24. **Hu WS, Hughes SH.**
HIV-1 reverse transcription.
Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Oct 1;2(10):a006882.
doi: 10.1101/cshperspect.a006882. PMID: 23028129; PMCID: PMC3475395.
25. **Rakhmanina, N. Y. & van den Anker, J. N.**
Efavirenz in the therapy of HIV infection.
Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology **6**, 95–103 (2010).
26. **McDonagh, E. M., Lau, J. L., Alvarellos, M. L., Altman, R. B. & Klein, T. E.**
PharmGKB summary: Efavirenz pathway, pharmacokinetics.
Pharmacogenetics and Genomics **25**, 363–376 (2015).
27. **Department of Health and Human Services.**
Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.
Updated: 21/08/ 2021

28. **Matteelli, A. et al.**
Multiple-Dose Pharmacokinetics of Efavirenz with and without the Use of Rifampicin in HIV-Positive Patients. *CHR* **5**, 349-353 (2007).
29. **Friedland, G., Khoo, S., Jack, C. & Laloo, U.**
Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy **58**, 1299-1302 (2006).
30. **Sriwiriyan, S., Mahatthanatrakul, W., Ridditid, W. & Jaruratanasirikul, S.**
Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of ketoconazole in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol* **63**, 479-483 (2007).
31. **Dheda, M.**
Efavirenz and neuropsychiatric effects. *South. Afr. j. HIV med.* **18**, (2017).
32. **Carr, A. & Cooper, D. A.**
Adverse effects of antiretroviral therapy. *THE LANCET* **356**, (2000).
33. **Apostolova, N., Blas-Garcia, A., Galindo, M. J. & Esplugues, J. V.**
Efavirenz: What is known about the cellular mechanisms responsible for its adverse effects.
European Journal of Pharmacology **812**, 163-173 (2017).
34. **Apostolova, N. et al.**
Efavirenz and the CNS: what we already know and questions that need to be answered. *J. Antimicrob. Chemother.* **70**, 2693-2708 (2015).
35. **Gatch, M. B. et al.**
The HIV Antiretroviral Drug Efavirenz has LSD-Like Properties. *Neuropsychopharmacol* **38**, 2373-2384 (2013).
36. **Cavalcante, G. I. T. et al.**
HIV antiretroviral drug Efavirenz induces anxiety-like and depression-like behavior in rats: evaluation of neurotransmitter alterations in the striatum. *European Journal of Pharmacology* **799**, 7-15 (2017).
37. **N. ZAREIFOPOULOS. et al.**
Efavirenz as a psychotropic drug.
European Review for Medical and Pharmacological Sciences **24**, 10729-10735 (2020)
38. **Omonuwa, T. S., Goforth, H. W., Preud'homme, X. & Krystal, A. D.**
The Pharmacologic Management of Insomnia in Patients with HIV. *Journal of Clinical Sleep Medicine* **05**, 251-262 (2009).
39. **Gallego, L. et al.**
Analyzing Sleep Abnormalities in HIV-Infected Patients Treated with Efavirenz. *CLIN INFECT DIS* **38**, 430-432 (2004).
40. **Fumaz, C. R. et al.**
Long-Term Neuropsychiatric Disorders on Efavirenz-Based Approaches: Quality of Life, Psychologic Issues, and Adherence. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* **38**, 560-565 (2005).

41. **Teglas, J.-P. et al.**
Tolerance of efavirenz in children: AIDS 15, 241-243 (2001).
42. **Lochet, P. et al.**
Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. HIV Med 4, 62-66 (2003).
43. **Van de Wijer, L. et al.**
Neuropsychiatric symptoms in Tanzanian HIV-infected children receiving long-term efavirenz treatment: a multicentre, cross-sectional, observational study. The Lancet HIV 6, e250-e258 (2019).
44. **Tukei, V. J. et al.**
Safety and Tolerability of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Children And Adolescents In UGANDA. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 59, 274-280 (2012).
45. **Isaacs, T., Ngwanya, M. R., Dlamini, S. & Lehloenya, R. J.**
Annular erythema and photosensitivity as manifestations of efavirenz-induced cutaneous reactions: a review of five consecutive cases. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 68, 2871-2874 (2013).
46. **Paik, S., Pal, A., Sen, S., Pramanick, N. & Tripathi, S. K.**
A Suspected Case of Efavirenz-Induced Stevens-Johnson Syndrome. Drug Saf - Case Rep 2, 15 (2015).
47. **Isaacs, T., Ngwanya, R. M., Dlamini, S., Peter, J. & Lehloenya, R.**
Treatment can be continued for mild cutaneous reactions associated with efavirenz. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 7, 1676-1678 (2019).
48. **Mariyani, S., Irmawati, Y. E., Pudjiati, S. R. & Etnawati, K.**
Gynecomastia caused by efavirenz: Two cases with different severity. Journal of Pakistan Association of Dermatologists.2023;33(1):283-288.
49. **Rama S, Chakraborty D, Nizami A.**
Efavirenz induced gynecomastia in a HIV male presenting with immunological and clinical failure on HAART: A case report
Southeast Asian J Case Report Rev. 2016;4(4):1901-9.
50. **Jover, F. et al.**
Efavirenz-Associated Gynecomastia: Report of Five Cases and Review of the Literature. Breast Journal 10, 244-246 (2004).
51. **Essafi, M. A., Elazizi, L., Aynaou, H., Salhi, H. & El Ouahabi, H.**
Reversible Gynecomastia in HIV-Infected Man Treated With Triple Antiretroviral Therapy Containing Efavirenz: A Case Report. Cureus (2022) doi:10.7759/cureus.27991.
52. **Staszewski, S. et al.**
~~Efavirenz, zidovudine, zalcitabine, didanosine, and didanosine plus efavirenz, didanosine, and zalcitabine~~
Zidovudine plus Zalcitabine in the Treatment of HIV-1 Infection in Adults.
N Engl J Med 341, 1865-1873 (1999).

- 53. Molina, J.-M. et al.**
Once-Daily Atazanavir/Ritonavir Compared With Twice-Daily Lopinavir/Ritonavir, Each in Combination With Tenofovir and Emtricitabine, for Management of Antiretroviral-Naive HIV-1-Infected Patients: 96-Week Efficacy and Safety Results of the CASTLE Study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* **53**, 323-332 (2010).
- 54. Adkins, J.C., Noble, S.**
Efavirenz. *Drugs* **56**, 1055-1064 (1998)
- 55. Clifford, D. B. et al.**
Impact of Efavirenz on Neuropsychological Performance and Symptoms in HIV-Infected Individuals. *Ann Intern Med* **143**, 714 (2005).
- 56. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T.**
Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2001 Jan 5;15(1):71-5.
- 57. Spire, B. et al.**
Factors associated with Efavirenz discontinuation in a large community-based sample of patients. *AIDS Care* **16**, 558-564 (2004).
- 58. Hartmann, M. et al.**
Evaluation of an Efavirenz-Containing Regimen: An Open-Label, Multicenter Study. *HIV Clinical Trials* **2**, 421-428 (2001).
- 59. Hawkins, T. et al.**
Comparison of Neuropsychiatric Side Effects in an Observational Cohort of Efavirenz- and Protease Inhibitor-Treated Patients. *HIV Clinical Trials* **6**, 187-196 (2005).
- 60. Rihs, T. et al.**
Efavirenz and chronic neuropsychiatric symptoms: a cross-sectional case control study. *HIV Med* **7**, 544-548 (2006).
- 61. Van De Wijer, L. et al.**
Rethinking the risk-benefit ratio of efavirenz in HIV-infected children. *The Lancet Infectious Diseases* **16**, e76-e81 (2016).
- 62. Gutierrez, F. et al.**
Prediction of Neuropsychiatric Adverse Events Associated with Long-Term Efavirenz Therapy, Using Plasma Drug Level Monitoring. *Clinical Infectious Diseases* **41**, 1648-1653 (2005).
- 63. Peyriere H, Mauboussin JM, Rouanet I, Fabre J, Reynes J, Hillaire-Buys D.**
Management of sudden psychiatric disorders related to efavirenz. *AIDS*. 2001 Jul 6;15(10):1323-4.
- 64. Gonzalez de Requena D, Gallego O, Corral A, Jimenez-Nacher I, Soriano V.**
Higher efavirenz concentrations determine the response to viruses carrying non-nucleoside reverse transcriptase resistance mutations. *AIDS* **2004**; 18:2091-4.
- 65. Gaida, R., Truter, I. & Grobler, C.**
Efavirenz: A review of the epidemiology, severity and management of neuropsychiatric side-effects. *S. Afr. J. Psych.* **21**, 4 (2015).

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 218

سنة 2023

تقييم تحمل العلاج بالايغافيرينز لدى الأطفال المصابين
بداء فقدان المناعة المكتسبة و المتابعين بمصلحة طب
الأطفال أ بالمركز الاستشفائي محمد السادس

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 07/06/2023

من طرف

السيد أسامة بوعبيد

المزاد بتاريخ 30/10/1995

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

تحمل الدواء- الايغافيرينز- فيروس فقدان المناعة المكتسبة- آثار جانبية -علاج

اللجنة

الرئيس

م.بوسكراوي

السيد

أستاذ طب الأطفال

المشرف

ن.راضي

السيد

أستاذ طب الأطفال

الحكام

ن.الطاسي

السيدة

أستاذة طب الأمراض التعفنفة