

# Place du Suivi Thérapeutique Pharmacologique du Dolutégravir

## Facteurs de variabilité et relation concentration-tolérance

**LENTO Célia**

CHU Timone - Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie  
S.Bregigeon, O.Faucher-Zaegel, H.Laroche, V.Obry-Roguet, S.Quaranta, C.Tamalet,  
B.Lacarelle, I.Poizot-Martin, C.Solas

# DOLUTÉGRAVIR (DTG)

- ❖ Antirétroviral, **inhibiteur de l'intégrase** (2<sup>e</sup> génération)
- ❖ 2 spécialités, dosées à **50 mg**
  - **TIVICAY**<sup>®</sup> : *Dolutégravir*
  - **TRIUMEQ**<sup>®</sup> : *Dolutégravir + Lamivudine + Abacavir*
- ❖ **Pharmacocinétique**
  - *Absorption* : repas riches en **graisses** améliorent la biodisponibilité (pas de recommandations)
  - *Métabolisme* : glucuroconjugaison par **UGT1A1** majoritaire (85%) CYP3A4 minoritaire (15%)
  - *Elimination* : biliaire, T<sub>1/2</sub> **14h**
  - *Interactions* :
    - ❖ inducteurs puissants non recommandés
    - ❖ **anti-acides et compléments** contenant de l'**Al, Mg ou Ca** diminuent les concentrations (chélation de l'anti-intégrase) nécessitant un **décalage de prise 2h avant ou 6h après**

**STP (recommandé en France)**

**Concentrations résiduelles (C<sub>min</sub>)** habituellement observées (T>20h) : **599-1621 ng/ml** pour 50 mg QD

# OBJECTIFS ET METHODES

1. Evaluer la **variabilité interindividuelle des Cmin** de DTG et les **facteurs associés**
2. Etudier la **corrélation Cmin-tolérance**

N = **70 patients** VIH+ traités par **DTG 50mg QD**

**Cmin DTG** déterminée par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse à **S4** ou S8/S12 si pas de S4 ou si besoin d'un contrôle

Données démographiques, thérapeutique, immuno-virologiques et de tolérance recueillies à des questionnaires **individuels à S4 et S12** et au **dossier patient informatisé Nadis®**

Analyse statistique effectuée à l'aide du **test non paramétrique de Mann-Whitney** et de la **corrélation de Pearson** (SPSS, PASW Statistics v.17). Résultats présentés en médiane (interquartile) ou n (%)

# FICHE DOLUTEGRAVIR S4

(TIVICAY® ou TRIUMEQ®)

## A remplir à S4 de l'introduction du Dolutegravir, par l'IDE qui prélève le bilan sanguin au patient (avec dosage résiduel)

Nom/Prénom du patient : .....

Date de naissance du patient : ...../...../.....

Date du prélèvement : ...../...../.....

Date du début de traitement par TRIUMEQ® ou TIVICAY® : ...../...../.....

Traitement ARV associé : ..... aucun

Posologie : TIVICAY 50mg 1cp/j  2cps/j  autre posologie (laquelle) : .....

TRIUMEQ 1cp/j  autre posologie (laquelle) : .....

Horaires de prise du Dolutegravir: matin  midi  soir

Modalités de prise du Dolutegravir : à jeun  au cours d'un repas

**Tolérance** : Depuis l'introduction du Dolutegravir, avez-vous ressenti un ou plusieurs effets secondaires ?  
troubles du sommeil  vertiges  maux de tête  fatigue  nausée  diarrhée   
ballonnements  éruption cutanée  autre .....

Si oui, graduez-le sur une échelle de 1 à 10 : .....

**Observance** : Depuis l'introduction du Dolutegravir, avez-vous eu des oublis de prises ? oui  non

Si oui : 1 prise manquée  2 à 4 prises manquées  > 4 prises manquées

**Interactions potentielles** : Depuis la mise sous Dolutegravir, avez-vous consommé de façon régulière ?

☛ des agents anti-acides à base d'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium : oui  non   
(GELOX®, MAALOX®, TOPAL®, PHOSPHALUGEL®, RENNIE®...)

☛ des suppléments en fer ou en calcium : oui  non

☛ des compléments multivitaminés : oui  non

☛ du millepertuis : oui  non

☛ du pamplemousse ou de l'orange sanguine : oui  non

# RESULTATS : Caractéristiques des patients

Caractéristiques à J0	N = 70 patients ; n (%)
<b>Âge</b> , années	<b>51,3</b> (étendue : 46-57)
<b>Sexe</b> , hommes	42 (60%)
<b>Spécialités</b> TIVICAY® TRIUMEQ®	30 (42,9%) <b>40 (57,1%)</b>
<b>Trithérapie</b> DTG+ABC+3TC DTG+TDF+FTC Rilpivirine	<b>43 (61,4%)</b> 19 (27,1%) 6 (8,6%)
<b>Statut ARV</b> Naïf Prétraité	7 (10%) <b>63 (90%)</b>
<b>Immuno-virologie</b> CD4 à J0 (/mm <sup>3</sup> ) Nadir CD4 (/mm <sup>3</sup> ) CV à J0 ≤ 40 copies/ml	690 [395 ; 910] 224 [123 ; 328] 51 (72,9%)
<b>Horaires de prise</b> Matin Midi Soir Non renseigné	26 (37,1%) 9 (12,9%) <b>34 (48,6%)</b> 1 (1,4%)
<b>Modalités de prise</b> A jeûn Au repas Non renseigné	10 (14,3%) <b>54 (77,1%)</b> 6 (8,6%)
<b>Co-médications contenant cations divalents</b> Fer-Ca Vitamines Anti-acides	<b>21 (30,0%)</b> 6 (28,6%) 5 (23,8%) 5 (23,8%)

# RESULTATS : Concentrations DTG

Concentrations (ng/ml)	Médiane [IQR]	Moyenne ± écart-type (CV)
Conc DTG (N=69)	1390 [826 ; 2035]	1605,58 ± 1042,59 (64,9%)
Cmin DTG (T>20h) (N=61)	<b>1217</b> [814 ; 1859]	1493,75 ± 1002,12 ( <b>67,1%</b> )
Cmin <b>hommes</b> (N=36)	<b>1243</b> [826 ; 1841]	<i>p</i> = 0,94
Cmin <b>femmes</b> (N=25)	<b>1102</b> [776 ; 202]	
Cmin <b>à jeun</b> (N=7)	<b>1084</b> [715 ; 1853]	<i>p</i> = 0,64
Cmin <b>repas</b> (N=49)	<b>1270</b> [802 ; 1788]	
Cmin <b>avec cations</b> (N=17)	<b>1087</b> [732 ; 2237]	<i>p</i> = 0,91
Cmin <b>sans cations</b> (N=44)	<b>1254</b> [831 ; 1734]	
Cmin <b>âge</b> (N=61)	0,038	<i>p</i> = 0,77
Cmin <b>ABC</b>	<b>1141</b> [776 ; 1831]	<i>p</i> = 0,392
Cmin <b>sans ABC</b>	<b>1340</b> [951 ; 2035]	

L'alimentation, le sexe, l'âge, la prise de cations divalents et l'association à l'ABC **n'ont pas influencé significativement** la Cmin DTG

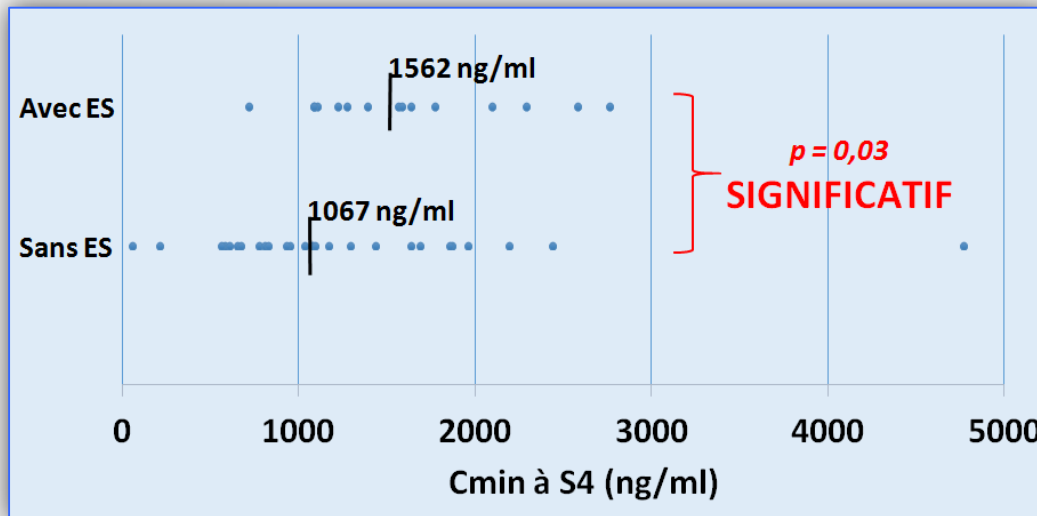
# RESULTATS : Tolérance à S4

Evaluation à S4	N = 70 patients ; n (%)
<b>Effets secondaires (ES)</b>	
Oui	<b>33 (47,1%)</b>
Non	36 (51,4%)
Non renseigné	1 (1,4%)
<b>Effets secondaires neuro-psychiatriques (ES-NP)</b>	
Oui	<b>30 (42,9%)</b>
Non	39 (55,7%)
Non renseigné	1 (1,4%)
<b>Effets secondaires neuro-psychiatriques</b>	
Fatigue	<b>21 (30%)</b>
Céphalées	13 (18,6%)
Troubles du sommeil	10 (14,3%)
Vertiges	8 (11,4%)

# RESULTATS : Relation Cmin-tolérance

## PREMIERE ANALYSE INTERMEDIAIRE (N=48 PATIENTS)

Cmin DTG à S4 **significativement plus élevée** chez les patients présentant des **ES**:  
**1562** ng/ml (1160-1929) vs. **1067** ng/ml (720-1659);  $p=0.03$



- **37.5%** (n=18) **avec au moins un effet secondaire (ES)**

- n=34 ES rapportés :

- **ES-NP: 41.2%**
- **Fatigue: 23.5%**
- **Digestifs: 23.5 %**
- **Cutanés: 5.9 %**
- **Autres: 5.9 %**

ES-NP	oui	non	<i>p</i>
Cmin DTG, ng/ml	<b>1474</b> [1098; 1848]	<b>1081</b> [779; 1673]	0,13



# CONCLUSION

Variabilité **interindividuelle** des Cmin DTG plus importante dans un contexte de « vraie vie »  
**sans influence significative** de l'alimentation

**Absence d'impact** de la prise de cations divalents sur la Cmin DTG confirmant le **respect** de  
la prise à distance du DTG

**Corrélation significative** entre la Cmin DTG et l'apparition d'ES

Toxicité du DTG semble donc **concentration-dépendante** et apparait à des concentrations  
considérées comme **thérapeutiques**

# PERSPECTIVES

## Poursuite de l'étude :

- Inclure **100 patients** pour confirmer ces résultats
- Optimiser l'intervalle thérapeutique en déterminant le **seuil de concentration toxique**
- Personnalisation du traitement par **adaptation de posologie** : commercialisation de la forme pédiatrique dosée à 25mg (2018)