

Explication de l'outil - DDI Predictor

Le site [ddi-predictor](#) propose un menu « [cirrhosis](#) », utile pour adapter la dose initiale chez les patients cirrhotiques. Il donne pour chaque médicament, le rapport de l'aire sous la courbe (AUC, ASC ou SSC) chez le patient cirrhotique par rapport à l'AUC chez le non cirrhotique suivant le stade Child-Pugh. La dose d'entretien sera ensuite adaptée par monitoring clinico-biologique.

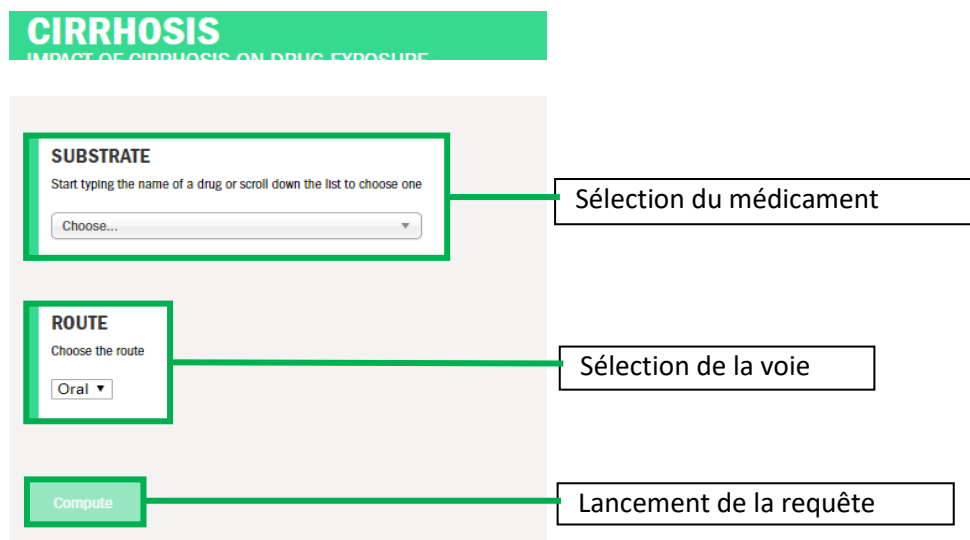


Figure n°1 : Capture d'écran du menu « cirrhosis »

Sélectionnez le médicament et la voie d'administration d'intérêt puis appuyez sur « Compute ».

AUC RATIOS	Child-Pugh Class	A	B	C
	AUC_{Cu}^{CIR}/AUC_{Cu}		1.79	2.83
AUC RATIOS	Child-Pugh Class	A	B	C
	AUC^{CIR}/AUC		1.46	1.99

Figure n°2 : Capture d'écran des ratios d'aire sous la courbe

Les prédictions sont faites sous forme de ratio AUC. Afin d'estimer la dose à administrer, les modalités de calcul de la dose initiale sont les suivantes :

- Pour les médicaments à métabolisme inactivateur (la plupart des cas) : dose ajustée initiale = dose initiale habituelle / ratio des aires sous la courbe (AUC_{Cu}^{CIR}/AUC_{Cu})
- Pour les pro-drogues activées par métabolisme (liste non exhaustive : codéine, clopidogrel, losartan...) : dose ajustée initiale = dose initiale habituelle x ratio des aires sous la courbe (AUC_{Cu}^{CIR}/AUC_{Cu})

Les AUC sont considérées à l'état d'équilibre. AUC_{Cu}^{CIR} et AUC_{Cu} désignent respectivement l'AUC de la fraction non liée du médicament chez les patients cirrhotiques et non cirrhotiques. **Le ratio AUC_{Cu}^{CIR}/AUC_{Cu} est utile à l'adaptation de la dose initiale chez un patient cirrhotique.**

AUC^{CIR} et AUC désignent respectivement l'AUC de la fraction totale chez les patients cirrhotiques et non cirrhotiques. **Le ratio AUC^{CIR}/AUC est utile pour comparer les données prévues au données observées** puisque l'on dose généralement les concentrations totales du médicament plutôt que les concentrations non liées du médicament.

Lorsque le médicament est peu métabolisé par le foie, DDI Predictor précise que la pharmacocinétique du médicament n'est que peu impactée et ne propose pas de rapports des aires sous la courbe.

Il existe un menu intitulé « [DDI et cirrhosis](#) » prenant en compte le stade de cirrhose au regard de la classification de Child-Pugh et la prescription concomitante éventuelle d'inducteurs et/ou inhibiteurs enzymatiques. Le résultat sera exprimé de la même façon que pour l'onglet « cirrhosis ».

Note : Ce site n'est pas adapté pour des interactions médicamenteuses entre plus de 2 médicaments et prend en compte uniquement les interactions médiées par les cytochromes et non celles médiées par les transporteurs ou autres. Les prédictions ne concernent que les médicaments administrés par voie orale.

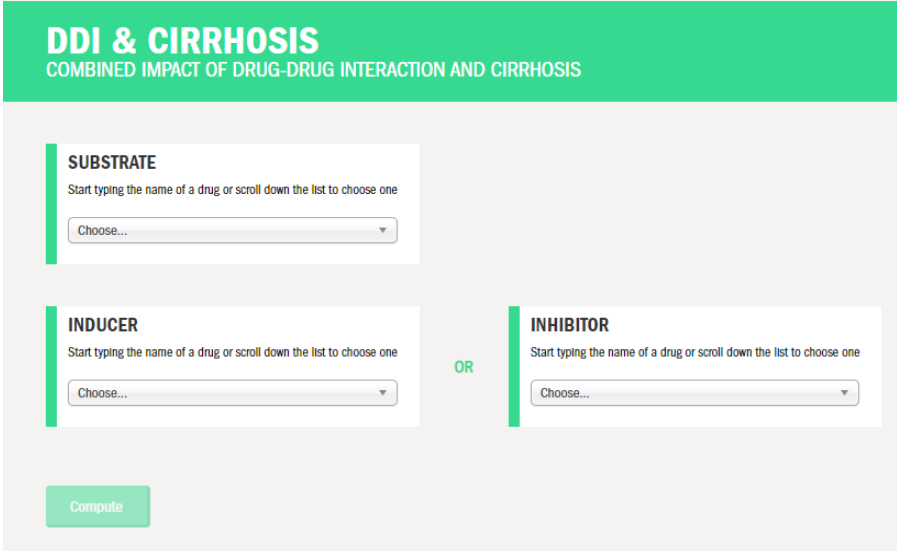


Figure n°3 : Capture d'écran du menu « DDI & cirrhosis »

L'utilisateur renseigne le médicament d'intérêt ainsi que les éventuels inducteurs ou inhibiteurs co-prescrits.

AUC RATIOS	Child-Pugh Class	A	B	C
	$AUCu^{CIR*} / AUCu$	1.78	2.93	5.60

AUC RATIOS	Child-Pugh Class	A	B	C
	$AUCu^{CIR*} / AUCu^{CIR}$	1.00	1.00	1.00

Figure n°4 : Capture d'écran des ratios d'aire sous la courbe

$AUCu^{CIR*} / AUCu$: ce rapport est utile pour adapter la dose du substrat chez un patient cirrhotique chez qui une dose optimale a été trouvée mais un médicament en interaction est ajouté au traitement actuel.

$AUCu^{CIR*} / AUCu^{CIR}$: ce rapport est utile pour adapter la dose initiale du substrat à administrer à un patient cirrhotique chez qui le médicament en interaction est déjà prescrit

Les prédictions sont faites sous forme de ratio AUC. Afin d'estimer la dose à administrer, les modalités de calcul de la dose initiale sont les mêmes que celles décrites précédemment.

Limites et avertissements :

- Les équations utilisées pour estimer les ratios AUC sont valables pour les médicaments avec un coefficient d'extraction hépatique inférieur à 0,8. Pour les médicaments dont l'extraction est plus élevée (buspirone, dronédarone, propranolol, quétiapine...), l'impact de la cirrhose est sous-estimé.
- Le prédicteur DDI suppose que la clairance métabolique a lieu dans le foie et l'intestin. La diminution du métabolisme de chaque CYP est prise en compte. Le métabolisme par d'autres voies (ex : métabolisme de phase II) n'est supposé être diminué que par la réduction du volume fonctionnel hépatique.
- Le prédicteur DDI n'est pas destiné aux enfants de moins de 2 ans.