

ZI

MON CARNET DE PHARMACOLOGIE

PROGRAMME

- 1. Introduction**
- 2. Absorption distribution**
- 3. Biotransformation, excrétion**
- 4. Pharmacocinétique**
- 5. Pharmacodynamie**
- 6. Toxicologie générale**
- 7. Effets secondaires**
- 8. Aspects médico-légaux**
- 9. SNV**
 - 1) Parasympathomimétiques**
 - 2) Parasympatholytiques**
 - 3) Sympathomimétiques**
 - 4) Sympatholytiques**
 - 5) Myorelaxants**
- 10. Morphiniques**
- 11. Anti-histaminiques**
- 12. Anti-inflammatoires**
- 13. Anti-diabétiques**

La pharmacologie contient plusieurs disciplines :

- ☑ **Pharmacie** : propriétés physiques et chimiques des médicaments, forme d'administration
- ☑ **Pharmacognosie** : origines botaniques des principes actifs
- ☑ **Pharmacocinétique** : absorption, distribution, biotransformation et excrétion des médicaments
- ☑ **Pharmacodynamie** : mécanismes d'action et effets biochimiques et physiologiques des médicaments
- ☑ **Pharmacologie clinique** : effets des médicaments sur l'être humain spécifiquement (en opposition à la pharmacologie expérimentale)
- ☑ **Toxicologie** : effets nocifs des médicaments

Voies d'administration :

Voie	Avantages	Inconvénients
orale	- facile, moins coûteuse, assez rapide	altérée par le contenu gastrique Vmsst, Nécessite la coopération du malade
Sublinguale	Résorption rapide Substance fragiles détruites dans le TD	Goût désagréable Résorption irrégulière Nécessite la coopération du malade
IV : que les sub aqueuse	Obtenir un taux maximal rapidement Urgence : choc, collapsus Si voie IM douloureuse	toujours sous contrôle médical élimination urinaire rapide
IM : sub aqueuse et huileuses	bonne concentration plasmatique concentration sérique plus rapide (réseau vasculaire plus développé au niveau du muscle)	douloureuse, éfraction dans une veine, artère ou surtout nerf, résorption lente par rapport à l'IV abcès, polynévrite
IR	Enfant, vmsst, évite le goût Évite la dégradation par le suc digestif Évite partiellement le premier passage hépatique	Résorption incomplète, irrégulière Rejet
Intradermique		La plus allergisante
Cutanée		allergies, passage systémique

Etape de la pharmacologie clinique :

Ensemble des activités qui se rattachent au devenir du médicament dans l'organisme humain :

1) Etude Toxicologique chez l'animal.**2) Essais Cliniques****3) Autorisation.**

- **phase 1**: sujet sain : Pharmacocinétique des médicaments.
- **phase 2**: sujet malade : Voir l'efficacité du produit.
- **phase 3**: sujet malade : Comparer entre le médicament qu'on est entrain développer avec un ancien médicament qu'est déjà sur le marché -plus efficace -non infériorité
- **Phase 4** : pharmacovigilance

🔗 Req : il est très important de respecter la forme galénique

- **Pommade** : lésion sèche (ex eczéma sèche..)
- **Crème, lait** : lésion suinteuse (ex eczéma surinfectée, impétigo), lésion des plis
- **Lotion** : pour les cheveux et les poils (exp trt de la pédiculose)

1. PASSAGE DES MEDICAMENTS A TRAVERS LES MEMBRANES:

- ✓ Pour passer la Mb, la molécule doit être **liposoluble et non-ionisée**
- ✓ **importance du PH pour l'ionisation:** milieu basique : ionisation des molécules acides = piègeage

Ex :

- 1- Intoxication aux Barbituriques (acides) : on procède à l'alcalinisation des urines par les Bicarbonates de Sodium : Barbituriques ionisés → piégés dans membrane tubulaire (pas de réabsorption) → élimination
- 2- Intoxication par les amphétamines exp cocaïne (bases) : on acidifie les urines pour les piéger
- 3- Lait maternel (acide) : sub basiques plasmatiques (Nicotine, érythromycine) s'ionisent dans le lait et s'emprisonnent dedans

2. ABSORPTION DES MEDICAMENTS:

- **Biodisponibilité** : fraction de la dose résorbée à l'état actif. Elle détermine la **vitesse de résorption**
→ Un médicament administré en IV = biodisponibilité 100%
- **Facteur modifiant l'absorption:**
 - 1) La solubilité aqueuse : facilité du passage à travers le **liquide extracellulaire**
 - ☑ PS : la **solubilité lipidique** facilite le passage à travers la **membrane**
 - ☑ l'alcool soluble dans l'eau et les lipides
 - 2) La **vitesse de dissolution dans le tube digestif**
 - 3) Etendue de la surface absorbante
 - 4) La concentration au point d'administration
- **Lieux d'absorption :**
 - 1) **TD** : tous subissent le premier passage hépatique (veine porte)
 - ☑ **Estomac** : absorption des petites molécules : **eau, alcool et aspirine** (acide, non ionisée)
 - ☑ **Intestin** : la grande partie de l'absorption
 - 2) **A partir du point d'administration :**
 - ☑ Proportionnelle à la solubilité aqueuse : les sub huileuse (exp Pénic G) passent lentement

3. DISTRIBUTION

- ▶ **SNC** : barrière hémato-encéphalique : **lipidique** (les molécules doivent être liposolubles, non ionisées)
exp : **atropine** peu ionisée passe, **Méthylatropine** ionisée ne passe pas.
- ▶ **Placenta** : barrière peu efficace, traversée par bcp de sub (**l'insuline ne traverse pas**)
- ▶ **Tissus périphériques** : **les sub très liposolubles** (exp Thiopental anesthésique) après passage aux organes les plus irrigués (foie, cœur, cerveau..) passent aux tissus périphériques = **phénomène de redistribution**, ce qui explique leur **courte durée d'action**

🔗 **Volume apparent de distribution Vd :**

- ✓ c'est un **volume virtuel** : peut dépasser le volume du corps (exp Propranolol 200L)
- ✓ **$Vd = \text{quantité administrée} / \text{Concentration plasmatique (Cp)}$**
 - Quand $Cp \searrow \rightarrow Vd \nearrow$: cela veut dire qu'une partie des molécules est séquestrée dans un tissu
 - $\uparrow Vd$: tout ce qui diminue la cc° du médic dans le plasma
 - $\downarrow Vd$: tout ce qui augmente la cc° plasmatique exp :
 - **Sujet âgé** : \downarrow métabolisme hépatique et de la filtration glomérulaire.
 - Fixation aux protéines plasmatiques.

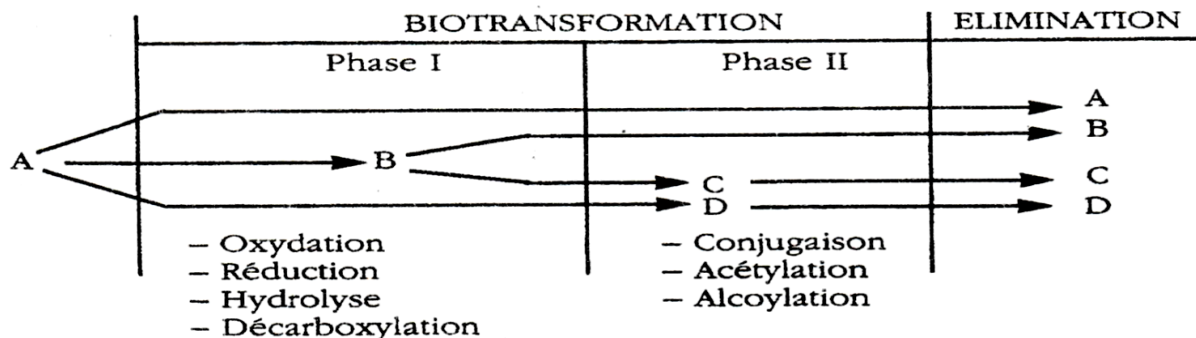
4. RESERVOIR :

- ▶ **Protéines plasmatique (Alb+++)** : les molécules liées à l'Alb sont **inactives, pas filtrées (glomérule), pas diffusibles aux tissus**, mais peuvent être secrétées (tube distal rénal)
- ▶ Foie : très irrigué
- ▶ Tissu adipeux : séquestrent les sub lipidiques, mais irrigation faible
- ▶ Autres : lieux de métabolisme et d'excrétion : urines..

BIOTRANSFORMATION ET EXCRETION

1. Biotransformation:

- ✓ Lieu : microsomes hépatiques
- ✓ But : métabolites **plus ionisés, plus hydrosolubles** → élimination



Réaction impliquées dans la biotransformation :

Phase 1:

- 1) **Oxydation** : par les Cytochromes **P-450 hépatiques**, réaction la plus fréquente, la capacité d'oxydation varie d'un individu à un autre (métaboliseurs lents/rapides)
- 2) **Réduction**
- 3) **Hydrolyse** : activité des enzymes : exp les cholinestérases hydrolysent l'Ach
- 4) **Décarboxylation** : exp L-DOPA Par les décarboxylases de la muqueuse gastro-duodénale : Dopamine ne peut pas traverser la barrière hémato-méningée. D'où l'obligation d'administrer la L-DOPA avec des Inhibiteurs de la décarboxylation (Modopar)

Phase 2 : aboutit systématiquement à des composés inactifs

- 1) **Conjugaison** : l'addition d'une molécule au médic ex (acide glucuronique, sulfurique).
- 2) **Acétylation** : sous contrôle génétique, exp pour Isoniaside : acétyleurs lents/rapides (auto dominant)

Facteurs affectant les réaction de biotransformation:

Facteurs intrinsèques:

- ✓ Age: vitesse de biotransformation ↘ chez le Nné et le sujet âgé = élimination lente
- ✓ Facteur génétiques : exp acétyleur lent/rapide
- ✓ Atteinte hépatique : ↘ de la vitesse

Facteurs extrinsèques:

- ✓ Médicaments inducteurs enzymatiques : **élimination rapide**
 - ▶ **Rifampicine, Phénobarbital (Gardénal), Carbamazépine, Phénylbutazone, Phénytoïne, Griséofulvine**
- ✓ Médicaments inhibiteurs enzymatiques : **surdosage = intoxication**
 - ▶ **Chloramphénicol, Cimétidine (Tagamet), IMAO, SKF525A**

2. EXCRETION:

1) Rénal

- ☑ Filtration glomérulaire : substances non-liées aux protéines
- ☑ Sécrétion active : (saturable : transport max)
 - Système des anions organiques, exp : Pénicilline indométacine
 - Système des cations organiques, ex : Amiloride
- une substance transportée par un système ne va pas interférer avec une substance de l'autre système

2) Pulmonaire : gaz et liquides volatiles (alcool, acétone)

3) Biliaire : substances métabolisées par le foie

4) Fécale : E. biliaire + la partie non-absorbée (voie orale).

3. Fin de l'effet d'une substance sans qu'il y ait élimination :

1. **Redistribution** : déjà abordée
2. **Tachyphylaxie**: les doses rapprochées de la substance entrainant des réponses de plus en plus faibles jusqu'à l'absence de réponse. Ex : **éphédrine libère la Noradrénaline des terminaisons nerveuses** (doses rapprochées : la noradrénaline s'épuise)
 - ☒ PS ne pas confondre avec la **tolérance** (l'obtention d'un effet nécessite des doses plus élevées)
3. **Effet antagoniste** : Naloxone lors de l'intox à la morphine

PHARMACOCINETIQUE

Définition : étude de vitesse des processus biologiques

Modèle à un compartiment	Modèle à plusieurs compartiments	
Cinétique 1 ^{er} ordre	Cinétique ordre zéro	Schéma dose-dpt
<ul style="list-style-type: none"> Le plus fréquent élimination d'une proportion constante Elimination continue et constante Demi-vie $T_{1/2}$ 	<ul style="list-style-type: none"> Le moins fréquent Elimination quantité cste Elimination avec saturation enzymatique Possible accumulation de produit Ex: alcool élimination 10 à 20 ml/h. 	↓ élimination par saturation des transporteurs → intoxication précoce Ex: la Phénytoïne : d

A. Modèle à un compartiment :

- ☑ **Cinétique de premier ordre :** élimination d'une **proportion constante** (et non une quantité cste) dans le temps
- ☑ **Demi-vie d'un médicament $t_{1/2}$:** le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié, **il est indépendant de C_0** (qité administrée) et de la voie d'administration
- ☑ **Temps pour l'élimination totale** du médicament : **4 demi-vie (6,25% = négligeable)**
- ☑ **Cas de doses répétées (ou perfusions) :** accumulation plasmatique, jusqu'à **un plateau d'équilibre**
 - Le moment d'apparition de ce plateau = **4. t_{12}**
 - La concentration plasmatique C_p du plateau d'équilibre : proportionnelle à la dose administrée
 - Fluctuations de **CP d'équilibre** :
 - Proportionnelles à l'intervalle de temps entre chaque dose : intervalle long = ++ fluctuations
 - Inversement proportionnelles: à la $t_{1/2}$ du médicaments : t_{12}/long = peu de fluctuations
 - PS : pour atteindre une C_p efficace plus rapidement, on donne une **dose de charge (attaque) forte initiale**, suivie de doses d'entretien plus petites : cas de **Digitaliques**.

Req : la plupart des médicaments ont des cinétiques à plusieurs compartiments

B. Intéactions pharmacocinétiques :

1- Absorption:

- PH gastrique : Anti-Acide diminue le Ph = retard d'absorption de l'aspirine
- La motricité gastrique: Atropine ralentit la délivrance au duodénum : retard l'absorption.

2- Distribution:

- Compétition avec la liaison aux protéines plasmatiques:
- Ex: Oxyphenbutazone (anti-inflammatoire) déplace la Coumarine (anticoagulant) de ces liaisons : ↗ de la C_p libre : risque hémorragique

3- Elimination:

- La compétition pour la sécrétion tubulaire rénale pour le même système de sécrétion: exp Probénécide retarde l'élimination de la Pénicilline
- La modification du PH urinaire : Intoxication aux barbituriques : alcalinisation des urines par NaHCO_3

1. Liaisons chimiques dans l'interaction médicament-récepteurs :

- 1) Liaison de covalence : doublet d'électrons, stable, irréversible, exp : alkylation
- 2) Liaison de coordination : doublet d'électrons, exp : chélation EDTA
- 3) Liaison ionique : faible
- 4) Liaison hydrogène : faible
- 5) Complexe
- 6) Forces de Van der Waals : très faible

2. Conséquence de l'interaction médicament-récepteur

Relation dose-réponse (log dose-réponse /L.D.R) :

la courbe L.D.R: sigmoïde, approche la réponse 0% à faibles doses et la réponse maximale 100% à hautes doses.

Exp : expérience Acétylcholine et Arécoline sur l'iléon d'un cobaye meskin

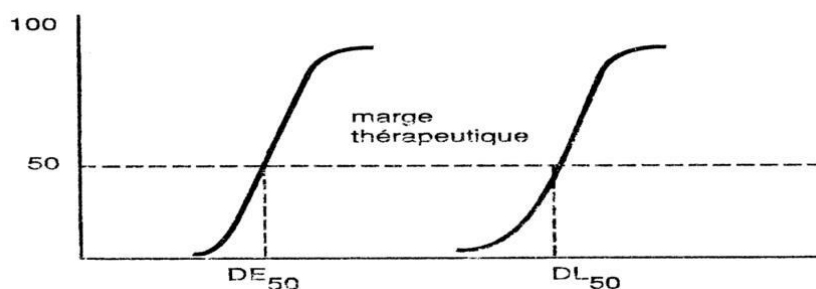
- Affinité Ach > Aré : **plus grande affinité = réponse à des doses faibles**
- Efficacité Ar > Ach : **plus grande efficacité = activité intrinsèque**
- 2 courbes L.D.R parallèles = même mode d'action.
- 2 courbes L.D.R pas parallèle = mode d'action différent
- Définition : affinité : tendance à former un complexe stable

☑ Dose efficace 50 (DE50) : la dose efficace sur la moitié des animaux du laboratoire

☑ Dose létale 50 (DL50) : la dose mortelle sur la moitié des animaux du laboratoire

☑ La marge thérapeutique : intervalle entre L.D.R de l'effet pharmacologique et L.D.R de l'effet létale

☑ Index thérapeutique : $IT = DL_{50} / DE_{50} > 1$



Antagonismes:

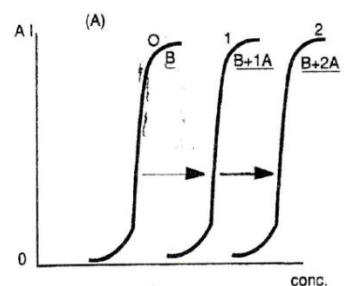
1) Antagonisme compétitif :

A : médicament antagoniste sans activité intrinsèque

B : médicament avec activité intrinsèque (houwa l'agoniste saha)

A + B : déplacement **parallèle** de la courbe de B à **droite** mais l'effet max ne change pas

↘ de l'affinité mais l'activité reste la même

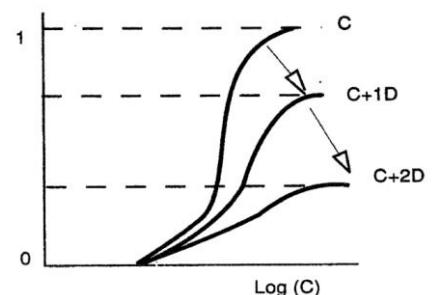


2) Antagonisme non compétitif :

C : activité intrinsèque, D : inhibe l'activité intrinsèque de D

les courbes sont **divergentes** : ↘ de la pente de C

↘ de l'efficacité mais l'affinité reste la même



Synergismes:

1) **Potentialisation** : l'activité intrinsèque augmente

2) **Effet additif** : 2 médic, 2 récepteurs, même effet

1- L'effet toxique dépend de :

- 1) **La fréquence** : après une dose unique (intoxication aiguë), après plusieurs doses (intoxication chronique)
- 2) **La voie** : la rapidité d'absorption: IV >Inhalation>intra-péritonéale > IM>sous-cutanée >intra-dermique> orale > cutanée
- 3) **Nbr de prises** :
 - 500 mg/jour : intoxication
 - 2 prises/j de 250 mg à la fois : effet moins grave
 - 10 prises/j à 50 mg à la fois : pas d'effet toxique

Manifestations toxiques :

Hypersensibilité: diffère de la réaction antigénique par:

- réaction qualitative des effets
- pas d'exposition au préalable
- dose inférieure à la normale

Idiosyncrasie : congénitale

Réactions indésirables : effets secondaires nuisibles.

Indicateur de la toxicité : **DL 50**

EFFETS SECONDAIRES DES MEDICAMENTS

1) Effets secondaires dose-dépendants:

- A. **exagération de l'effet thérapeutique:**
 - Exp anticoagulant : hémorragies graves, Insuline: Hypoglycémie
- B. **Effets secondaires toxiques:**
 - Aminosides : surdité
 - Anti-cancéreux : arrêt de la multiplication des   hématopoïétiques
 - Corticost ro ides : immuno-suppression
- C. **Autres** : Antibiotiques: destruction de la flore commensale-> surinfection (B. Résistantes).

2) Effets secondaires non dose-dépendants:

- A. **Idiosyncrasie** : anomalies génétiques / déficiences enzymatiques
- B. **Allergie médicamenteuse:** nécessite une sensibilisation au préalable, ex : Pénicilline et Choc anaphylactique, Phénylbutazone et agranulocytose, M thylidopa et anémie hémolytique.
- C. **Réaction pseudo-anaphylactique** : libération d'histamines, n'exige pas une sensibilisation au préalable.

3) Principales causes d'effets secondaires:

- ✓ Surdosage
- ✓ Thérapeutique inadaptée
- ✓ Utilisation de la voie IV sans précautions
- ✓ Polyth rapies surtout médicaments à marge thérapeutique réduite

4) Les 3 types des effets indésirables:

	Type A	Type B	Type C
Fréquence	+++ 1%	< 1%	Rare
Dose dépendance	Oui	Non	Non
Chronologie d'apparition	à suggestive	Très suggestive	Non suggestive
Mortalité	+/-	+++	+
Mécanisme	Pharmacologique	Immuno-allergique	Toxicité chronique
Arrêt de commercialisation	-	+	-
Réversibilité	+	+	-
re administration	Possible	Contre indiquée	Contre indiquée
	Prévisible	Non prévisible	

3 tableaux : A,B,C classés selon :

- ☒ la toxicité aigues expérimentale (DL 50)
- ☒ l'intensité et la fréquence des effets secondaires
- ☒ la nécessité d'une surveillance clinique et biologique au cours du traitement.
- ☒ l'aptitude à entraîner une dépendance physique et psychique

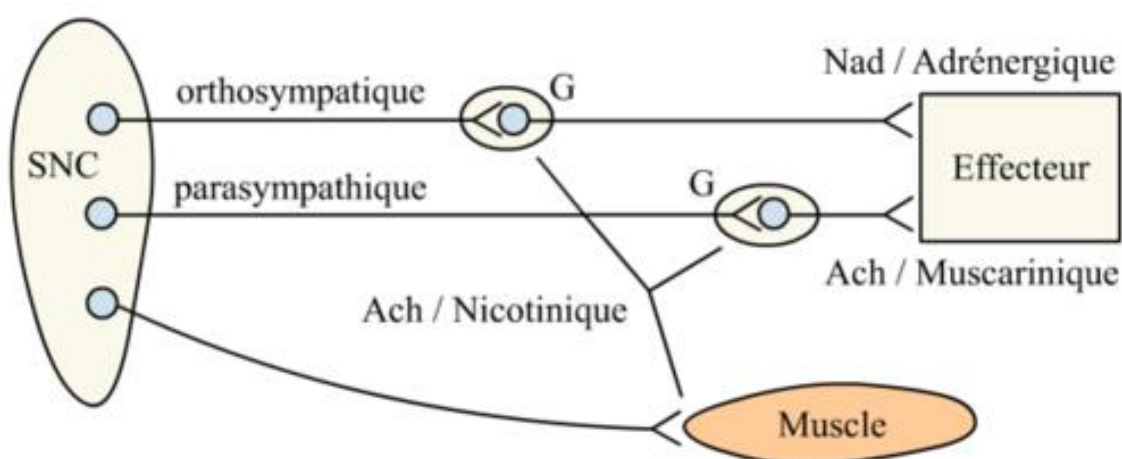
Les dispositions réglementaires pour la prescription et la délivrance des médicaments:

Durée: ≥ 7 Jours, mais toujours < 60 jours

Tableau	A	B	C
Substances	Toxiques	Stupéfiants = pharmacodépendance	Dangereuses
Restriction	intermédiaire	Le plus restreint	Le moins restreint
Ordonnance	Ordinaire	Carnet à souche spécial, sauf pour pommade et liniments	Ordinaire
Durée de Trt	Déterminé par le prescripteur	7 jours	Déterminé par le prescripteur
Renouvellement	Non, sauf pour pommade et liniments ou demande de prescripteur	Non, sauf pour pommade et liniments	Oui
Etiquetage	Filet rouge	Double filet rouge	Filet vert

- ☆ **dépendance psychique:** besoin permanent de la drogue, avec ou sans tolérance et ne s'accompagne pas de syndrome de sevrage
- ☆ **dépendance physique:** besoin permanent de la drogue avec une dépendance, une tolérance et un syndrome de sevrage.
- ☆ **la tolérance:** une tendance à l'augmentation des doses dans le but d'obtenir le même effet

	Système parasympa	Système sympa
Origine	TC : paires craniennes : 3,7, 9, 10 Région sacrée : S1-S4	ME thoracolombaire : D2-L3 (Corne latérale : SG zone VII)
Axones des neurones pré-gg	Longs : près des organes effecteurs	Courts : près de la chaîne paravertébrale
intensité de décharge	1/1 Décharge limitée et faible	1/20 (une fibre pré-gg ressort 20 post-gg) Décharge massive et diffuse
Rôle	Trophotrophique : croissance, reproduction et conservation d'énergie (sécrétion digestive, érection, ralentissement FC)	Ergotropique : dépense d'énergie Combat ou fuite (fight or flight)
Œil	contraction du sphincter pupillaire → myosis contraction muscle ciliaire : accommodation (vision de près)	contraction des muscles radiaires de l'iris → mydriase
Glandes exo	forte sécrétion des glandes lacrymales, nasales et salivaires riche en eau, sels minéraux et amylase.	glandes sudoripares : sudation
TD	Le plexus d'Auerbach : stimule le péristaltisme et relâche les sphincters. Ceci induit une accélération de la progression du bol alimentaire.	inhibe le péristaltisme intestinal inhibe la motricité des voies biliaires contracte les sphincters et induit donc un ralentissement de la progression du bol
Coeur et vaisseaux	Diminue le rythme cardiaque et sa contraction. Sans effet sur les Vx sauf au niveau de la face . Abaisse la pression artérielle : Vasodilatation	Augmente le rythme et la contraction. Contracte la plupart des vaisseaux : VASOC Augmente la pression artérielle
Bronches	Bronchoconstriction	Bronchodilatation
Vessie	Stimulation du détrusor Inhibition du trigone et du sphincter Entraîne la miction	Inhibition du détrusor par les récepteurs β . Excitation du trigone vésical et du sphincter interne par les récepteurs α Empêche la vidange de la vessie
Métabolisme		augmente le métabolisme de base et stimule la glycogénolyse hépatique et musculaire.
Sommeil	Somnolence	Insomnie
En gros	Parasympa : el kharay l bawal qui donne les sécrétions de la vie	



- **SNV : système efférent di-synaptique = 2 neurones en séries**
 - Le neurone pré-ganglionnaire : fibre faiblement myélinisée **de type B**
 - Le neurone post-ganglionnaire : fibre amyélinique **de type C**
- **SNV : système effecteur = sort de la racine ventrale** kima le moteur
- Corps des premiers neurones : **corne latérale de la substance grise (Zone VII) = SNC et non pas SNP**

Récepteurs cholinergiques

		Récepteurs nicotiniques	Récepteurs muscarinique : Viscères	
Localisation		JNM, gg autonomes, ME	M1 : SNC (ecnéphale,TC)	M2 : Le reste des Viscères
Parasympatho mimétiques	Directs : Agonistes	Nicotine	Muscarine , métacholine, Pilocarpine	
	Indirects : Inhibiteurs de l'Ach estérase	<ul style="list-style-type: none">▶ Réversibles (au bout de 4hr) : néostigmine, physostigmine, pyridostigmine, édrophonium (Tensilon), ambénonium▶ Irreversibles :<ul style="list-style-type: none">- Insecticides = organophosphorés et les carbamates : parathion, malathion- Gaz de combat : DFP, sarin, soman, Echothiophate		
Parasympatholytiques :		Myorelaxants	Anti-muscariniques	
		Antagoniste = curarissants non dépolarisant : Curare, tubocurarine... Agoniste =curarissants dépolarisant : Succinylcholine, Suxaméthonium	Atropine , Scopolamine Pipenzolate, propantheline Cyclopentolate, Tropicamide Ipratropium (asthme), Benzatropine (Parkinson)	

*Les tissus glandulaires (salivaire, sudorale) et bronchiques sont plus sensibles à l'Atropine, la muqueuse gastrique est moins sensible, cœur et muscles lisses : sensibilité intermédiaire

*succinylcholine : durée d'action brève (5 à 10 mns) psk métabolisée par une pseudo-cholinestérase (butyrylcholinestérase)

*Succinylcholine : action muscarinique aussi

Intox aux Parasympathomimétiques : Nausées, crampes, diarrhée Myosis, sudation, salivation, bronchoC, HTA, agitation, convulsion, dépression respiratoire Trt : Association : Atropine + Pralidoxime + Diazépam	Intox aux Parasympatholytiques : Sécheresse de la bouche, vision floue, rétention urinaire Mydriase, tachycardie, hallucination, agitation, hyperthermie Trt : Physostigmine
--	---

Appareil somatique : myorelaxants

Myorelaxants	M. curarissants		M. non curarissants
Molécules	Non dépolarisant	Dépolarisants	<ul style="list-style-type: none"> • Diazépam : facilite l'action GABA • Baclofène : GABA mimétique • Dantrolène : action sur le muscle (- libération Ca^{2+} intramusc)
	Curare, tubocurarine, métocurine, gallamine, pancuronium, Vecuronium, Atracurium	Succinylcholine	
Indications	Anesthésiques		Antispasmodiques
Effets IIaire	Hypotension (dû à la libération de l'histamine = VasoD)	Arythmies Hyperkaliémie (mécanisme inconnu) ↑ P° oculaire ↑ P° gastrique : Vmsst Douleur musculaires (fasciulations)	
Antidote	Anticholinestérasiques (néostigmine...)		

* les aminosides sont des curarissants, risque de dépression respiratoire chez un myasthénique +++

Récepteurs adrénergiques

		$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Localisation		Uniquement post synaptique : Muscles lisses	Pré et post synaptique : muscles lisses, lipocytes, plaquettes	Cœur +++, cerveau, lipocytes	Muscles lisses, VX
Effets		VasoC (\uparrow résistance vasc, \uparrow PA)		\uparrow FC et vitesse de conduction av \uparrow force contractile myocarde \downarrow du seuil d'excitabilité myocardique ; \uparrow débit systolique, du débit cardiaque et de la consommation myocardique d' <u>oxygène</u>	Vasodilatation Bronchodilatation Relaxation intestinale Pertes des calories Glycogénolyse Relaxation utérine
Sympat homim étique :	Agonistes	Phénylnéphrine Methoxamine	Clonidine Méthyldopa (Aldomet)	Isoprénaline Dobutamine Noradrénaline	Isoprénaline Salbutamol Terbutaline
	Indirects (actifs par voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> ☞ substances qui agissent sur la fibre présynaptique en provoquant la sécrétion des granules de noradrénaline : éphédrine, la thyramine et l'amphétamine. ☞ inhibent la recapture de la noradrénaline et de la dopamine : cocaïne et l'amphétamine 			
Sympatholytiques		Prazosine Phénoxybenzamine phentolamine Tolazoline Ergotamine (Migraine)	phentolamine Tolazoline Ergotamine (Migraine) Yohimbine Phénoxybenzamine	BB cardiosélectif : Acébutolol, Aténolol Bétaxolol, Bisoprolol Céliprolol Esmolol Métoprolol Nébivolol	BB

VX :

⇒ **$\alpha 1, \alpha 2$** : VASOC

⇒ **B2** : vasodilatation

Dopamine : récepteur D1 et D2 → vasodilatation rénale

Dobutamine : cardiosélectivité B1

***Cardiosélectif : médicament à prédominance B1 psk B1 kayen bzf au niveau du cœur**

***éphédrine : action directe et indirecte**

***Le métoclopramide est un neuroleptique antiémétique **antagoniste de la dopamine**. utilisé pour stimuler la motilité intestinale en cas de gastroparésie. Il possède une petite action anti-reflux gastro-œsophagien.**

- ▶ Glandes sudoripares et vx : innervation sympa, mais neurotransmetteur : Ach
- ▶ Noradrénaline préfère alpha, adrénaline préfère Béta

Classification des antalgiques :

- ▶ **Antalgiques non opiacés (palier 1 OMS) :** Aspirine, AINS, Paracétamol, Néfopam
- ▶ **Antalgiques opiacés :**
 - **Faibles (Palier 2 OMS) :** Codéine, dextropropoxyphène, tramadol
 - **Forts (Palier 3 OMS) :** Buprénorphine, nalbuphine, morphine, **péthidine (Dolosal)**, **fentanyl**, hydromorphone, **oxycodone (Dr House)**

Origine des opioïdes :

- **Endogènes : sécrétés par l'individu :** Enképhaline, β - Endorphine, Dynorphine, qui dérivent des précurseurs proenképhaline, Proopiomélanocortine et Prodynorphine.
- **Exogènes :** effet analgésique lié à leur affinité pour des **récepteurs** destinés à fixer les opioïdes endogènes

Pharmacocinétique :

*Les opioïdes endogènes ne peuvent pas être utilisés sur le plan thérapeutique car leur nature peptidique ne leur permet pas de traverser la **barrière hémato-encéphalique**.

♦ Modèle à 3 compartiments :

Quand une substance, à pharmacodynamie multicompartimentale, est administrée par perfusion IV, elle va se distribuer d'abord, vers le compartiment central, puis sera redistribuer vers les deux autres compartiments. Après l'arrêt de la perfusion, la substance continue de se déplacer vers les compartiments périphériques jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint.

→ la durée d'action ne dépend pas de l'élimination ($T_{1/2}$) mais du volume de redistribution V_d

♦ Liposolubilité

Plus la liposolubilité est élevée, plus la diffusion est facile.

Fentanyl et Sufentanyl > Alfentanyl > Morphine et Rémifentanyl

♦ Demi-vie opérationnelle (ou contextuelle) :

Temps de décroissance de la [C] du compartiment central de **50%** après l'arrêt de la perfusion

Permet de rendre compte de l'accumulation dans l'organisme

Elle est **dépendante de la durée de perfusion**

- Rémifentanyl : **3 - 7 mn** = peu d'accumulation
- Fentanyl : **262 mn** = accumulation importante

♦ Demi-vie d'élimination :

Représente le temps d'élimination de la [C] de **50%**

Elle est proportionnelle au volume de distribution et est inversement proportionnelle à la clairance plasmatique.

▶ **A ne pas confondre avec la $t_{1/2}$ opérationnelle !!**

♦ Métabolisme : **Glucuroconjugaison** au niveau du foie, et donner :

- Métabolites actifs : **morphine, phénopéridine**
- Métabolites inactifs : fentanyl, alfentanyl, sufentanyl, rémifentanyl

♦ Élimination : **rénale**

- Risque d'accumulation des métabolites actifs (**morphine** : accumulation du **6GC**) → adapter les doses chez l'insuffisant rénal et contre-indiquer chez l'IR sévère
- Pas d'adaptation des doses de **fentanyl** en cas d'IR car les métabolites sont **inactifs**.

Mode d'action :

✓ **Récepteur opioïdes couplés à une Prot G :** 3 classes principales : μ (mu), κ (kappa) δ (delta)

✓ Une substance opioïde interagit avec les trois récepteurs → différentes actions

- μ : analgésie supra-spinale, dépression respiratoire, hypothermie, bradycardie, euphorie, myosis
- κ : analgésie spinale, dépression respiratoire, sédation
- δ : modulateur de l'activité μ .
- Σ : tachypnée, tachycardie, mydriase, nausée, hallucination.

ACTION CARDIOVASCULAIRE	<ul style="list-style-type: none"> - Bradycardie sinusale par stimulation du noyau X - Vasodilatation artériolaire et veineuse : hypotension dose dépendante, induite par les histamino-libérateurs : Morphine et Dolosal - ↑ la contractilité myocarde, la consommation en oxygène et le débit cardiaque
ACTION RESPIRATOIRE	<ul style="list-style-type: none"> - Dépression de la réponse de l'organisme à l'hypercapnie, rigidité thoracique - Dépression de la toux (codéine utilisée dans les sirops antitussifs) - Bronchoconstriction : par histamino-libération
TUBE DIGESTIF	<ul style="list-style-type: none"> - Nausée et vomissement par : <ul style="list-style-type: none"> - retard de la vidange gastrique. - stimulation de la Trigger zone au niveau de <i>l'area postrema</i> - Constipation - Hausse du tonus du sphincter d'Oddi → Cholestase dose dépendante - Hausse des sécrétions gastro-intestinales
RENALE ET URINAIRE	<ul style="list-style-type: none"> - Action sur l'ADH : la morphine augmente l'ADH, donc diminue la diurèse - Diminution du tonus des fibres longitudinales et hausse du tonus des fibres circulaires.
PUPILLE	Myosis : signe d'intoxication, peut être inhibé par l'atropine et la Naloxone
PSYCHOAFFECTIVE	Euphorie ++, dysphorie (<i>impression générale de malaise</i>), angoisse ; Hallucination
EEG	<ul style="list-style-type: none"> - Ralentissement EEG : sommeil, altération de la vigilance - Perte de conscience intermittente
SYSTEME NERVEUX	Inhibition du SNC : Analgésie, sédation, dépression respiratoire Excitation du SNC : Myosis, Nausées Vomissements

Fich Flach

- ♥ Morphine = stupéfiant = tableau B
- ♥ Morphine : Myosis, constipation, hypotension, antitussif
- ♥ **En gros : morphiniques stimulent nerf vague et libèrent l'histamine = effets parasympathiques**, mais ils constipent, et ne boulent pas !
- ♥ La morphine peut être utilisée par voie orale
- ♥ Antidote de la morphine : **Naloxone (Narcan)** : antagonisme compétitifs au niveau des récepteurs opiacés
- ♥ Paracétamol : métabolite de la phénacétine
- ♥ Antidote du paracétamol : **N-acétylcystéine : NAC** (acide aminé non essentiel, médicament et complément alimentaire)
- ♥ **Héroïne** : opiacé semi-synthétique obtenu par acétylation de la morphine

⊗ Ne pas confondre avec les **amphétamines (cocaïne, ecstasy)** : bloquent la recapture de la **dopamine** et entraîne donc une augmentation de la concentration du **neurotransmetteur** dans diverses régions du **cerveau** notamment le **nucleus accumbens**. Elle bloque également la recapture de la **noradrénaline**, ce qui est responsable de ses effets sur le **système cardio-vasculaire**, et de la sérotonine. Utilisés pour la diminution de la fatigue et de l'envie de dormir (3aks morphine) et autres stimulations.

ANTI-HISTAMINIQUES

GENERALITES

Origine : **décarboxylation de l'histidine** par l'histidine décarboxylase

Métabolisme : dégradée par **désamination oxydative et méthylation**

Stockage:

- Mastocytes au niveau des tissus, basophiles dans le sang
- Cellules de l'épiderme, muqueuse gastrique, neurones du SNC
- Cellules des tissus en voie de croissance rapide ou de cicatrisation.

Synthèse : lente, après une déplétion brusque il faut plusieurs semaines pour la reconstitution des stocks : c'est le principe de la **désensibilisation à un allergène**.

Libération :

- 1) **Allergie ou anaphylaxie :** complexe Ag-Ac fixé sur les mastocytes et basophiles.
 - ✓ S'accompagne de la libération de : héparine, facteurs chémoattractifs, PAF-acétyl, enzymes, kinines
 - ✓ Cette libération peut être freinée par l'**adrénaline**
- 2) **Sans sensibilisation préalable : molécules de haut PM**
 - ✓ Polymyxine B, bradykinine, substance P, protamine, somatostatine
 - ✓ Venins de serpents ou d'insectes ; produits de contraste radiologique

MANIFESTATIONS HISTAMINIQUES

Effets localisés : rougeur (érythème) + chaleur + œdème

Effets systémiques:

- Vasodilatation : chute de la PA (choc histaminique)
- Tachycardie, ralentissement de la conduction atrio-ventriculaire et risque d'arythmie grave
- Hypertension portale et pulmonaire
- Bronchoconstriction intense
- Contraction des FML de l'intestin
- Coliques, nausées, vomissements acides, démangeaison intense, céphalées.

RÉCEPTEURS DE L'HISTAMINE

Les récepteurs H1, les récepteurs H2

	Protéine G	Localisation	Fonction
H1	Gq/11	Muscles lisse (bronches)	Bronchoconstriction , tachycardie
		Endothélium	Vasodilatation : hypotension, urticaire, douleur
		SNC	Maintien de l'état de veille
H2	GS	Paroi estomac	Sécrétion acide gastrique
H3	Gi/o	Autorécepteurs présynaptiques neurones centraux	Inhibe la libération de l'histamine, Ach, noradré, sérotonine
H4		Cellules hématopoïétiques	Différenciation des myéloblastes et promyélocytes Chimiotaxie des éosinophiles Libération IL-16

ANTI-HISTAMINIQUES :

- Anti H1: antagonisent les effets vasculaires et bronchiques de l'histamine
- Anti H2: inhibent l'action de l'histamine sur la sécrétion chlorhydrique du suc gastrique.

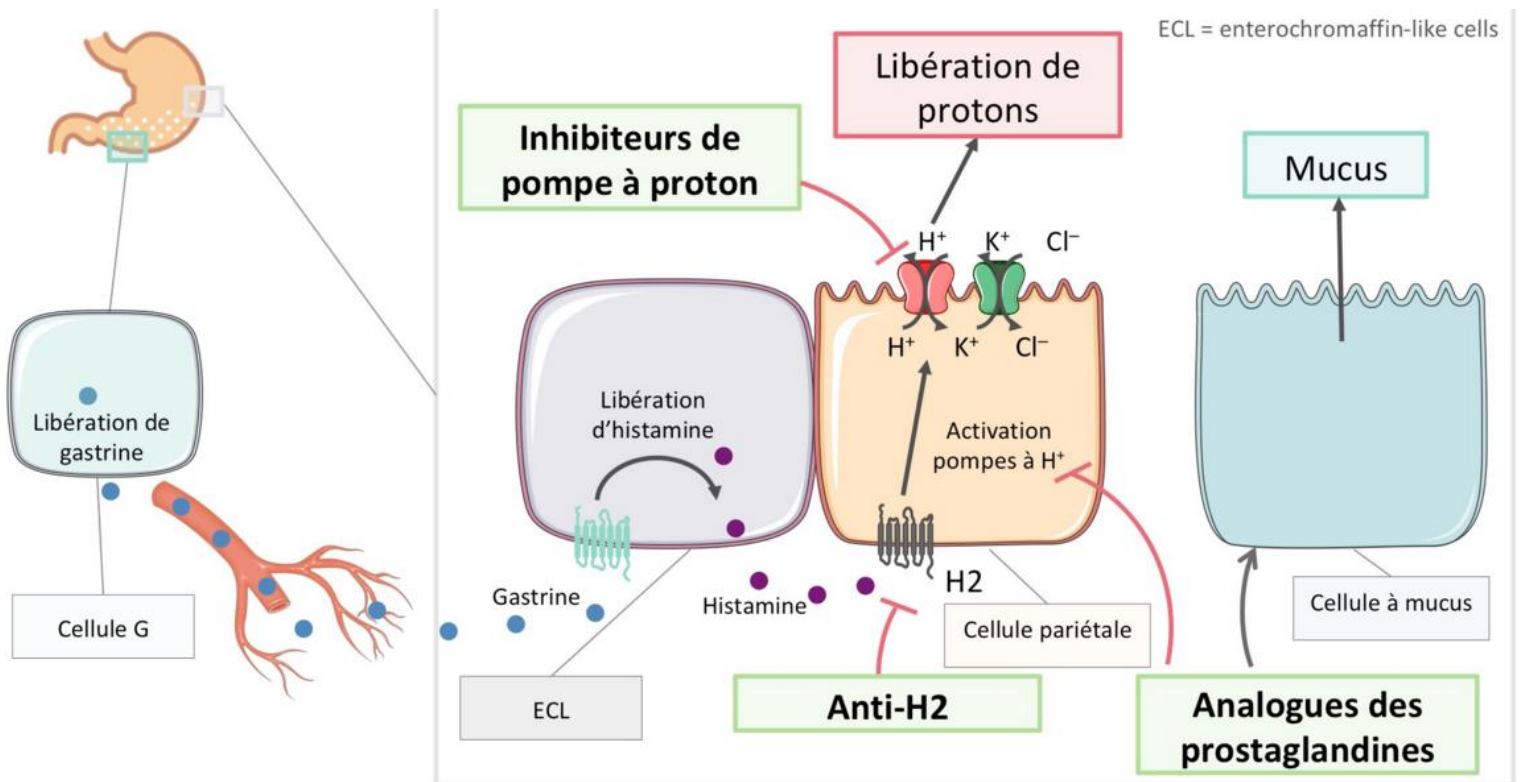
Anti-histaminiques H1		Anti-histaminique H2
G1 : anticholinergiques et sédatifs	G2 : non anticholinergiques et non sédatifs	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mépyramine ▪ Méquitazine (Primalan) ▪ Dexchlorphéniramine (Polaramine) ▪ Prométhazine (Phénergan) ▪ Kétotifène (Zaditen) ▪ Hydroxyzine (Atarax) : anxiolytique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fexofénadine (Telfast) ▪ Loratadine (Acaryd, Clarytine) ▪ Disloratadine (Clarinx) ▪ Cétirizine (Zyrtec) ▪ Lévocétirizine (Xyzall) ▪ Astémizole (Hismanal) ▪ Mizolastine (Mizollen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cimétidine ▪ Ranitidine (Azantac) ▪ Nizatidine ▪ Famotidine
CI : adénome prostate, glaucome	CI : enf < 2ans et femme enceinte	
Antiémétiques, Anti-prurigineux (Trt urticaire..)		Anti-ulcéreux

EFFETS SECONDAIRES :

- ✓ Sédation et somnolence
- ✓ Lassitude, incoordination motrice, acouphènes, nervosité, agitation, tremblements, euphorie.
- ✓ Effets parasympatholytiques (atropiniques) : bouche sèche, tachycardie, **rétenion d'urine**
- ✓ Digestifs : nausée, vomissements, anorexie
- ✓ **Accidents sanguins : leucopénie, anémie hémolytique.**
- ✓ Troubles du rythme cardiaque
- ✓ Femme enceinte : risque d'effets tératogènes

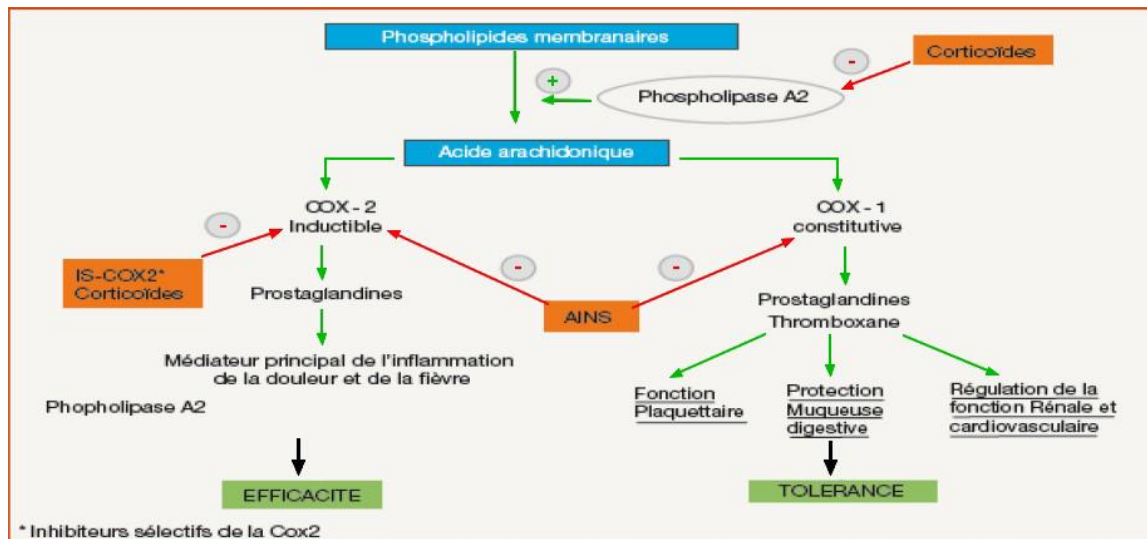
Mécanisme d'action :

- ▶ Le nerf vague stimule **les cellules G** qui sécrètent de **la gastrine**.
- ▶ Les anti-H2 bloquent l'action de l'histamine sur ses récepteurs situés sur la cellule antrale. Ceci va donc inhiber la stimulation dépendante de l'histamine, **de la H⁺/K⁺-ATPase ou pompe à proton** (située sur le pôle apical de la cellule pariétale fundique)



I. AINS

Les Cox-2 sont mieux tolérés et ont moins d'effets indésirables que les Cox-1



	DCI	Particularités
Salicyclés	Acide acétylsalicylique++ Acétylsalicylate lysine	- Uricosurique à fortes doses - Effet inverse à dose faible - Effet anti-inflam à partir de 4g/jr
Coxibs	Célécoxib, Parécoxib, Etoricoxib	Voie parentérale
Oxicams	Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam	Réévaluation clinique à j14, ½ vie longue
Pyrazolés	Phénylbutazone	Toxicité hémato ++ : Surveillance NFS Uricosurique : trt crise de goutte
Indoliques	Indometacine	Effets indésirables neurosensoriels
Arylcarboxyliques	Diclofenac, Ibuprofène, Ketoprofène, Naproxène, Acide tiaprofénique	Antiagrégants à faible dose
Acide niflumique		Risque de fluorose (prolongé)

Contre-indications des AINS :

Tous les AINS	-UGD évolutif/ Antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente. -Antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS -insuffisance hépatocellulaire /cardiaque sévères
Coxibs et Diclofenac	Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique, Antécédent AIT/AVC
Etoricoxib	HTA non contrôlée
Grossesse	Coxibs : Pendant toute la durée de grossesse, les autres : dès le début du 6^{ème} mois de (24 SA)

Effets indésirables :

- 1) Toxicité digestive+++ : gastralgies, nausées, UGD. Cette toxicité est **moindre avec les coxibs**
- 2) Toxicité rénale : IRA, HTA par rétention hydrosodée
- 3) Toxicité allergique : prurit, éruptions, **syndrome de Lyell**, oedème de Quincke, crise d'asthme
- 4) Toxicité hépatique : élévation des transaminases et, exceptionnellement, survenue d'hépatites.
- 5) Toxicité obstétricale (fœtus) : **fermeture du canal artériel** et une **insuffisance rénale** au cours du T3
- 6) Toxicité neuropsychique : céphalées, vertiges, acouphènes...

Interactions médicamenteuses :

- ⊗ 2 AINS : à éviter car elle augmente le **risque des effets indésirables**
- ⊗ AINS et antiagrégant plaquettaire : augmente le **risque de saignement**.
- ⊗ En se fixant à l'albumine plasmatique : provoque une augmentation de la forme libre du médicament :
 - ➔ AINS et AVK : augmentation du **risque hémorragique**
 - ➔ AINS et méthotrexate : augmente le risque de sa **toxicité hémato**
 - ➔ AINS et lithium : risque de **surdosage en lithium**.
 - ➔ Phénylbutazone et sulfamide hypoglycémiant : **risque d'hypoglycémie**

II. LES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROIDIENS (AIS) : CORTICOIDES

Action des glucocorticoïdes :

- Anti-inflammatoire : **synthèse de lipocortine (Annexine 1 = protéine anti-inflammatoire)**, inhibition de la **synthèse de la phosphodiesterase, phospholipase A2**
- Action immunosuppressive : agissent sur les LT et LB (mais pas sur PN = ne donne pas d'agranulocytose)
- Action hyperglycémisante
- Action hyperlipémisante : ↑ synthèse hépatique des **triglycérides** (pas d'hypercholestérolémie)
- Hypercatabolisme des protéides : arrêt de la croissance chez le jeune et ostéoporose
- Rétention hydrosodée : élimination rénale de potassium et rétention hydrosodée → oedème
- Déminéralisation osseuse : par **inhibition de l'absorption intestinale du calcium** + calciurique
- **Action sur l'hypophyse** : ↓ ACTH, l'activité thyroïdienne et l'activité sexuelle.
- **SNC : euphorie**, état d'excitation, névrosité, **insomnie**
- Estomac : **hypersécrétion acide** → ulcères

Principe d'utilisation des corticoïdes :

- ✓ Prise orale unique le matin **vers 8 heures**
- ✓ Pour éviter l'insomnie : ne pas donner après 16 heures
- ✓ Si fortes doses, les fractionner en deux prises avec la principale posologie le matin et l'autre dans l'après-midi
- ✓ Mesures diététiques : régime désodé, limitation des sucres, régime riche en protéides et en laitage
- ✓ Médic associés
 - **Calcium et vitamine D**
 - **Sels de potassium**
 - **IPP** : pour neutraliser l'acidité gastrique (à distance)
 - **Testostérone** : combat le catabolisme protéidique et protège le cortex surrénal (100 mg par mois)
- ✓ Ne jamais arrêter brusquement : diminuer les doses de 1 mg toutes les 2 à 3 semaines.

Autres effets indésirables de la corticothérapie :

- ⊗ Réveil d'une TBK (TLT de dépistage avant trt)
- ⊗ Hypocorticisme et **aplasie surrénale**. La corticosurrénale pourra être relancée par **injection d'ACTH**
- ⊗ **Hypokaliémie** : Troubles cardiaques, myasthénie, et crampes musculaires.
- ⊗ **Diabète cortisonique bénin** chez des **sujets prédisposés**. (diabète est une contre-indication aux CTC)
- ⊗ **Nécrose aseptique de la tête fémorale**
- ⊗ DermoCTC : **dépigmentation** (et non pas hyperpigmentation), atrophie, hypertrichose, fragilité capillaire
- ⊗ Retard de cicatrisation
- ⊗ **Ophthalmo** : **glaucome cortisonique**, **cataracte cortisonique**, **choriorétinopathie séreuse centrale**, **rétinite virale**, **retard de cicatrisation cornéenne**, **exophtalmie cortico-induite**

Req : Les CTC ne sont pas contre-indiqués en cas d'infection virale !

Req : psoriasis : CTC locaux indiqués, CTC généraux contre-indiqués ++++

Molécules		Voie	Dose mg/ 24hr
Naturels	Cortisone	Orale	50-75
	Hydrocortisone (cortisol)	Orale et locale	
Synthétiques	Prednisone (Cortancyl)	Orale	5-20
	Prednisolone (Solupred)	Orale	
	Methylprednisolone (Solumédrol)	Orale, IM et IV	4-16
	Triamcinolone	Orale	
	Dexaméthasone	Orale	0,5-1
	Bétaméthasone (CELESTENE)	Orale et IV	0,5-2 mg

* **Fludrocortisone (9α-fluorocortisol)** : corticoïde ayant un très fort pouvoir **minéralocorticoïde** + **glucocorticoïde**, sa principale indication est le traitement de l'**insuffisance surrénalienne primaire** : **Maladie d'Addison**, pour substituer l'**aldostérone**, utilisée aussi pour le trt de l'hypotension orthostatique

ANTI-DIABETIQUES ORAUX ADO

Familles thérapeutiques :

1. Insulino-sensibilisateur : Biguanides (Metformine)
2. Insulino-sécréteurs : **Sulfamides hypoglycémiants, glinides, gliptines**
3. Inhibiteurs de l'absorption digestive de gluc : **inhibiteurs des alpha-glucosidases**
4. Inhibiteurs de la réabsorption tubulaire de glucose
5. Agonistes du récepteur du **GLP-1** injectables, l'Exénatide et le Liraglutide.

A noter que les deux membres de la famille des **glitazones** (*rosiglitazone* et *pioglitazone*) sont retirés du marché

Familles	BIGUANIDE	SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS
Molécules	Metformine	Glibenclamide, Gliclazide, Glipizide, Glimepiride
Mécanismes d'action	<p>anti-hyperglycémiant mais jamais hypoglycémiant.</p> <p>↓ glyco-génolyse, ↓ la néoglucogénèse à partir des lactates et pyruvates et peuvent donc être responsables d'hyperlactacidémie (acidose lactique)</p> <p>Favorisant la capture du gluc au niveau musculaire+++</p> <p>↓ absorption intestinale du glucose</p> <p>aucune action pancréatique</p> <p>lipides : ↓ LDL et ↑ HDL</p> <p>Hémostase : corrige l'hyperagréabilité plaquettaire</p>	<p>fixent sur la protéine SUR1 des canaux K-ATP des cellules β des îlots de Langerhans.</p> <p>induisent la fermeture des canaux K+ L'efficacité hypoglycémiant des sulfamides dépend donc de la capacité du pancréas à sécréter de l'insuline.</p>
Cinétique	<p>-Biodisponibilité orale : 50 à 60%</p> <p>½ vie courte < 5h</p> <p>Pas de fixation à l'albumine (il est hydrosoluble)</p> <p>-pas métabolisée : éliminée sous forme active par voie rénale (50 à 85 % en 24h).</p> <p>ne traverse pas la barrière placentaire (mais reste CI chez la femme enceinte)</p>	<p>Résorption digestive rapide et totale</p> <p>½ vie >15H</p> <p>Forte liaison aux protéines plasmatiques.</p> <p>-Tous les sulfamides sont métabolisés par le foie.</p> <p>-élimination rénale et pour certains biliaire</p> <p>- traversent le placenta.</p>
Effets II aires	<p>Majeur : Acidose lactique : favorisée par l'insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, hypoxémie. exceptionnelle mais mortelle dans 30-50 % des cas</p> <p>Mineurs : Troubles dig (très fréquent) : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs, perte d'appétit, Dose-dépendante : augmentent > 2g/24h</p> <p>↓ l'absorption de la vitB12</p> <p>Réactions cutanées (très rares): érythème, prurit, urticaire.</p> <p>Goût métallique</p>	<p>Hypoglycémie mineure « de fin d'après-midi » : la plus fréquente</p> <p>-Prise de poids modérée : hyperinsulinisme</p> <p>Trbl digestifs et hépatites cholestatiques (rare)</p> <p>Exceptionnellement : allergies cutanées (urticaire, syndrome de Lyell), thrombopénies, anémies hémolytiques, agranulocytoses, hépatites cytolytiques.</p>
CI	<p>insuffisance cardiaque, respiratoire, rénale, hépato-cellulaire,</p> <p>-Anesthésie générale, déshydratation, alcoolisme</p> <p>-Diabète de type 1</p> <p>-PDC (acidose lactique)</p> <p>-Allaitement, grossesse</p>	<p>-Allergie aux sulfamides.</p> <p>-Insuffisance rénale, hépatique et alcoolisme.</p> <p>-Diabète de type 1</p> <p>-Association à certains antifongiques azolés.</p> <p>-Sujets > 65 ans.</p> <p>-Grossesse et allaitement (passe le placenta)</p>
Interactions médic	<p>PDC iodés : risque d'insuffisance rénale.</p> <p>Alcool : risque d'insuffisance hépatique.</p> <p>Danazol et progestatifs macrodosés : effets diabéto-gènes.</p> <p>Chlorpromazine à forte posologie : augmente la glycémie.</p> <p>IEC : baisse de la glycémie.</p> <p>B2 sympathomimétiques, diurétiques et glucocorticoïdes : en raison de leurs effets hyperglycémiant.</p>	<p>☆ Hypoglycémiant : alcool, sulfamides (Bactrim), miconazole, salicylés, AINS, AVK, fibrates, IMAO, IEC</p> <p>☆ Hyperglycémiant : diurétiques thiazidiques, CTC, salbutamol, danazol, chlorpromazine, progestatifs macrodosés</p> <p>☆ BB : masquent les symptômes de l'hypoglycémie (sévère)</p>
Précautions d'emploi :	<p>-La tolérance gastro-intestinale est améliorée par la prise au cours ou à la fin des repas.</p> <p>-Il est nécessaire d'évaluer au préalable puis annuellement la fonction rénale.</p>	<p>prendre 30mn avant les repas</p> <p>augmentation progressive des doses</p> <p>L'association de deux sulfamides ou d'un sulfamide et d'un glinide est contre-indiquée</p> <p>Ils peuvent par contre être associés aux biguanides, aux inhibiteurs des alpha-glucosidases et aux gliptines</p>

INHIBITEURS DES α GLUCOSIDASES : Acarbose (Glucor)

Mécanisme d'action : **↓ l'absorption du glucose**, empêche la dégradation des polysaccharides en monosaccharides dans l'intestin. EI : troubles digestifs