



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mostefa BENBOULAIID Batna 2
Faculté de Médecine
Département de Médecine



COURS DE PHARMACOLOGIE

3^{ème} année

A/U : 2023/2024

PHARMACOCINETIQUE CLINIQUE
Pharmacocinétique descriptive

Dr. A. AHMANE

Objectifs :

- ⊙ **Connaitre les différents processus définissant le devenir du médicament dans l'organisme**
- ⊙ **Comprendre les applications cliniques de la pharmacocinétique descriptive**

Sommaire :

Introduction

I- Absorption des médicaments

1- Définitions

2- Mécanismes de la résorption

3- Résorption par voie digestive (processus, facteurs de variation)

4- Résorption par les autres voies

II- Distribution des médicaments

1- Définition

2- Distribution plasmatique (caractéristiques, facteurs de variation)

3- Distribution tissulaire (caractéristiques, facteurs de variation)

III- Métabolisme des médicaments

1- Définition

2- Voies métaboliques

3- Facteurs de variation du métabolisme

IV- Excrétion des médicaments

1- Définition

2- Excrétion rénale (processus, facteurs de variation)

3- Excrétion par d'autres voies

INTRODUCTION

De l'administration du médicament à l'apparition de son effet, plusieurs étapes se déroulent :

1-phase biopharmaceutique : mise à disposition de l'organisme des principes actifs ; elle comprend la libération et la dissolution du principe actif à partir de sa formulation galénique.

2- phase pharmacocinétique : correspond aux quatre processus : absorption, distribution, métabolisme et élimination.

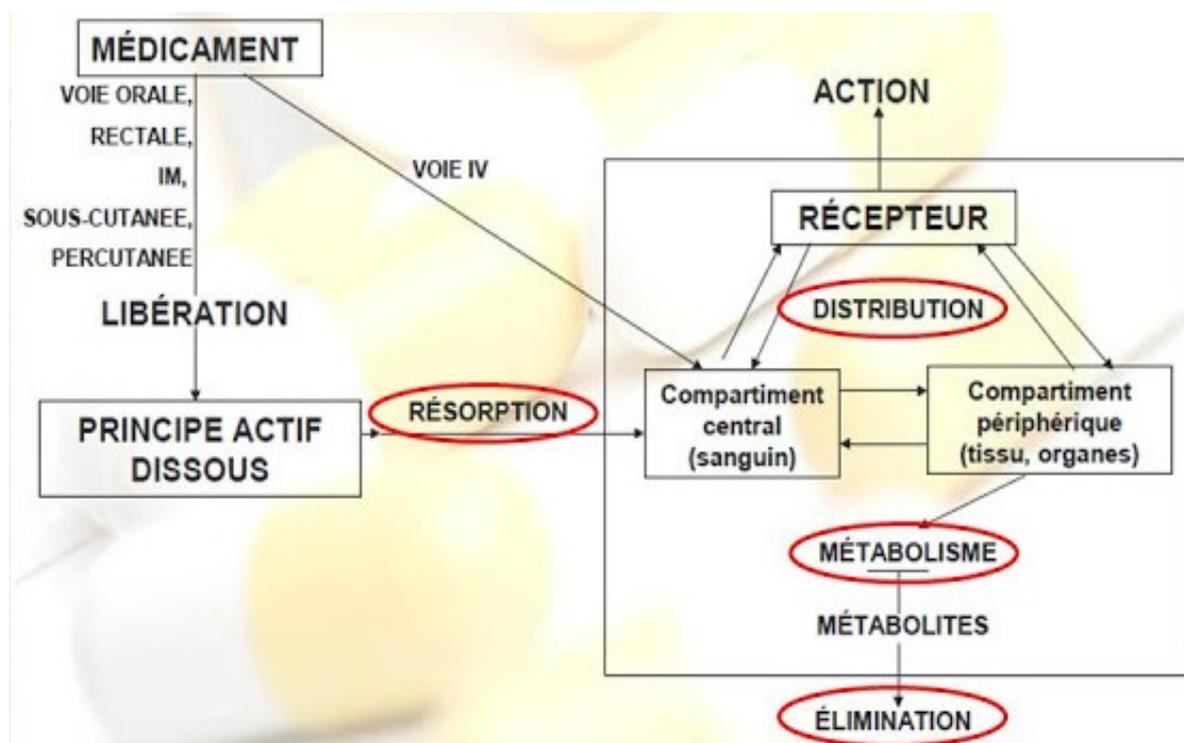
3- phase pharmacodynamique : correspond à la liaison du médicament à son récepteur et à l'élaboration de la réponse pharmacologique.

En pharmacocinétique il convient de parler de résorption des médicaments plutôt que d'absorption puisque cette dernière regroupe, en effet, les étapes biopharmaceutiques et la résorption proprement dite.

Définition de la pharmacocinétique

La pharmacocinétique est la discipline de la pharmacologie qui étudie, aussi bien sur le plan descriptif, qualitatif que sur le plan quantitatif, le devenir d'une substance active contenue dans un médicament après son administration à l'organisme.

Elle étudie les quatre processus du devenir du médicaments dans l'organisme : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion.



I- ABSORPTION DES MEDICAMENTS

I-1- Définition

L'absorption d'un médicament correspond à son passage dans la circulation sanguine depuis son site d'administration. Le temps de passage est influencé par la libération du principe actif (phase biopharmaceutique) et la quantité administrée n'est pas toujours retrouvée en totalité au niveau de la circulation (taux de résorption, effets de premiers passages). Il serait alors plus pratique de parler de résorption plutôt que d'absorption

La résorption correspond à l'ensemble des phénomènes qui conduisent à l'apparition du principe actif dans la circulation sanguine générale après une administration extravasculaire et au passage d'un principe actif, déjà en solution, dans la circulation systémique depuis son site d'administration. La résorption exclu la phase biopharmaceutique et les voies intravasculaires.

I-2- Mécanismes de la résorption des médicaments

La résorption implique le passage des membranes cellulaires et les mécanismes correspondent alors, aux différents types de transport membranaire.

- **Diffusion passive** : mécanisme de passage le plus connu avec les médicaments ; selon le gradient de concentration par dissolution dans la bicouche phospholipidique.
- **Filtration** : à travers les protéines « canal » ; concerne les molécules hydrosolubles de petite taille.
- **Diffusion facilitée** : selon le gradient de concentration, via une protéine de transport. Ce mécanisme concerne les molécules moins liposolubles, il est saturable et sujet aux compétitions.
- **Transport actif** : contre le gradient de concentration, avec un transporteur et un apport énergétique ; il concerne les molécules ayant une structure proche de celle des substances endogènes. La saturation et les phénomènes de compétition sont des caractéristiques de ce type de transport.

Les transporteurs de médicaments comprennent les SLC (solute carriers), les OAC (organic anion carriers) et les OCC (organic cation carriers).

Facteurs conditionnant la résorption

Ne sont autres que les conditions de franchissement des membranes cellulaires par diffusion passive :

- le gradient de concentration ;
- la surface et l'épaisseur de la membrane ;
- le poids moléculaire ;
- la liposolubilité ;
- l'hydrosolubilité ;
- le degré d'ionisation : seule la forme non ionisée diffuse. L'état d'ionisation dépend de la nature de la molécule (acide faible ou base faible) de son pKa et du pH du milieu

I-3- Résorption par voie digestive

L'intestin grêle est le principal lieu de résorption grâce à sa longueur et sa structure en microvillosités offrant une grande surface d'échanges richement vascularisée. Son pH alcalin favorise la résorption des médicaments bases faibles. Certains médicaments, notamment acides faibles, peuvent être résorbés au niveau de l'estomac. Le mécanisme de passage est le plus souvent par diffusion passive. Seules les vitamines liposolubles (A-D-E-K) sont résorbées au niveau du colon.

Facteurs limitant la résorption digestive

- **Propriétés physico-chimiques** : pH, pKa, liposolubilité, taille, hydrosolubilité et vitesse de dissolution.
- **Concentration en médicament**
- **Facteurs physiologiques** :
 - * le temps de vidange gastrique et le débit splanchnique
 - * l'inactivation digestive par hydrolyse enzymatique ou complexation
 - * le système d'efflux : rejet par la glycoprotéine P
 - * les effets de premiers passages intestinal, hépatique et pulmonaire par soustraction et métabolisation d'une fraction de la quantité résorbée avant d'atteindre la circulation systémique.

Facteurs pouvant modifier la résorption digestive

- 1- Forme galénique
- 2- Alimentation
- 3- Interactions médicamenteuses
- 4- Age
- 5- Grossesse
- 6- Pathologies digestives.

I-4- Résorption par les autres voies

Quel que soit la voie d'administration, la résorption se fait, le plus souvent, par diffusion passive et les facteurs de variabilité liés au principe actif et au milieu sont semblables à ceux décrits pour la résorption digestive. Le tableau ci-après résume les principales caractéristiques de la résorption par les différentes voies d'administration

Voie d'administration	Caractéristiques et facteurs de variabilité de la résorption
Intramusculaire et sous-cutanée	<ul style="list-style-type: none"> -Age, température corporelle, flux sanguin ; -Coefficient de partage H/E, PM, pKa, pH et viscosité du milieu ; -Nature du solvant utilisé, volumes et concentrations injectées ; -Formulation galénique (forme chimique, type de véhicules, rapport solide/liquide et taille des particules dans les suspensions, présence d'agents favorisant l'absorption ou d'agents vasoconstricteurs). <p>La résorption par voie sous-cutanée est moins importante que par voie intramusculaire (moindre vascularisation).</p>
Buccale	<ul style="list-style-type: none"> -Vascularisation ; -Propriétés physico-chimiques du principe actif ; -Pertes par déglutition.
Sublinguale et transdermique	<ul style="list-style-type: none"> -Propriétés physico-chimiques du principe actif ; -Débit sanguin et vascularisation -Elle shunte le premier passage hépatique.
Rectale	<ul style="list-style-type: none"> -Localisation du suppositoire à l'intérieur du rectum ; -Durée de rétention du suppositoire ; -pH du liquide rectal ; -Concentration du principe actif dans le liquide rectal.
Pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> -Lipophilie ; -Nature du principe actif ; -Coefficient de partage air/sang ; -Débit sanguin ; -Fonction respiratoire.

II- DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS

II-1- Définition

Processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes de l'organisme à partir de la circulation systémique. C'est une phase de transfert réversible, permettant le contact du principe actif avec les différents constituants de l'organisme, à savoir : les éléments sanguins, les protéines plasmatiques et les tissus.

Au niveau des tissus, le médicament peut être lié à sa cible (les récepteurs) pour y exercer son effet, il peut être métabolisé, éliminé ou alors stocké.

Notion de compartiments

Compartiment central : constitué du sang et des tissus bien irrigués (cerveau, foie, rein, cœur).

Compartiment périphérique : lui-même subdivisé en compartiment périphérique superficiel (viscères et muscle) et compartiment périphérique profond (os et tissu adipeux).

II-2- Distribution plasmatique

- Fixation aux protéines plasmatiques

Le principe actif se lie, en partie, aux protéines plasmatiques de transport formant un complexe « médicament-protéine » et le médicament se retrouve sous deux formes :

- une forme liée : qui est une forme de transport et de réserve transitoire
- une forme libre : qui est la forme diffusible, active et éliminable.

- Principales protéines fixatrices des médicaments

L'albumine : la protéine la plus impliquée dans le transport des médicaments, elle fixe, préférentiellement, les acides faibles avec une forte affinité et un nombre de sites limité ; et les bases faibles avec une faible affinité et un nombre de site élevé.

L' α 1 glycoprotéine acide ou orosomucoïde : fixe les bases faibles avec une forte affinité et un nombre de sites limité.

Les lipoprotéines : fixent les molécules acides ou bases faibles très liposolubles.

- Caractéristiques de la fixation protéique

- Nature réversible
- Affinité
- Nombre de site de fixation (saturation, compétitions)
- Spécificité
- **Équilibre entre la forme libre et liée** : à chaque diffusion d'une proportion de la fraction libre la même proportion est libérée à partir du complexe médicament-protéine (forme de réserve), de telle sorte à maintenir constant le pourcentage de liaison.

Quelques exemples de pourcentages de liaison aux protéines plasmatiques

P% de liaison	Classification	Exemple
> 75%	Médicaments Fortement fixés	Warfarine (99%), Rifampicine (89%)
45 à 75%	Médicaments moyennement fixés	Pénicilline G (52%), Quinidine (75%)
< 45%	Médicaments faiblement fixés	Paracétamol (4%), Isoniazide (0%), Morphine (35%)

- **Facteurs de variation de la fixation protéique**

pH sanguin

Concentration en protéines plasmatiques : les états physiologiques et pathologiques influencent la quantité et la qualité des protéines fixatrices de médicaments :

- chez nouveau-né la fixation protéiques est réduite (immaturité hépatique, modification de la structure de l'albumine).
- chez la personne âgée les concentrations en albumine sont réduites.
- chez la femme enceinte : une hypoprotéïnémie de dilution.
- en cas d'insuffisance hépatique et de brûlures : hypo albuminémie.
- en cas d'insuffisance rénale : baisse de la fixation protéique des médicaments.
- dans la Névrose, la psychose et la schizophrénie : hyper albuminémie
- dans l'infarctus du myocarde et la maladie de Crohn : $\uparrow \alpha_1$ -glycoprotéine acide.
- En cas d'hyperthyroïdisme : \uparrow lipoprotéines.

Saturation des sites de fixation : lorsque le nombre de site est restreint et la concentration molaire de la protéine liante est égale à celle du médicament ; la fixation protéique peut être altérée avec comme conséquence la non linéarité de la courbe dose – effet et les risques d'effets toxiques.

Nature du médicament : plus un médicament est liposoluble et plus il est fixé aux protéines plasmatiques. De plus les caractéristiques acido-basiques des médicaments déterminent l'intensité de la fixation (nombre de sites) et le type de protéines concernées.

Interactions médicamenteuses : lors de l'administration simultanée de deux médicaments l'un d'entre eux peut être en mesure de modifier la fixation de l'autre, soit par compétition entre les deux médicaments pour un même site ; l'un peut déplacer l'autre. Soit de façon non compétitive où la fixation de l'un entraîne un changement de conformation de la protéine liante empêchant la fixation de l'autre médicament. Le risque d'interaction et les impacts cliniques sont d'autant plus élevés que : les médicaments sont fortement fixés ;

l'index thérapeutique étroit et l'affinité des tissus d'action est grande par rapport à ceux d'élimination.

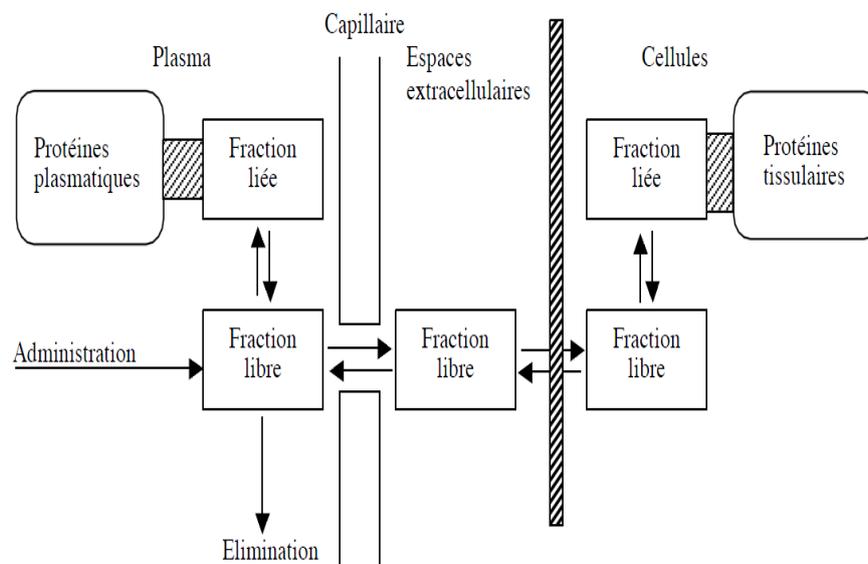
- **Fixation aux éléments du sang**

Peut se faire sur les globules rouges, les globules blancs, l'hémoglobine ou l'anhydrase carbonique (**exp** : ciclosporine, thiamine, promazine, salicylates, phénytoïne). La concentration sanguine est alors différente de la concentration plasmatique.

II-3- Distribution tissulaire

- **Caractéristiques**

- ⊙ Mécanisme de passage généralement passif (diffusion passive, diffusion facilitée ou filtration), il est actif en cas d'affinité particulière pour certains tissus.
- ⊙ Équilibre entre la forme libre et liée tissulaires.
- ⊙ Équilibre entre la forme libre tissulaire et la forme libre plasmatique.



- **Facteurs limitant la diffusion tissulaire**

- ⊙ Fixation aux protéines plasmatiques : plus elle forte plus la diffusion tissulaire est faible.
- ⊙ Caractéristiques physicochimiques des molécules : c'est la fraction liposoluble et non ionisée qui diffuse.
- ⊙ Fixation aux protéines tissulaires : affinité pour les différentes protéines tissulaires, pour les acides nucléiques et pour les graisses.
- ⊙ pH des liquides et tissus : modulant la fraction non ionisée du médicament.

- ⊙ Irrigation des organes et débits locaux : influençant la quantité qui diffuse mais aussi la rapidité de la diffusion.

Par ailleurs, la distribution tissulaire peut être modifiée lors de situations physiologiques ou pathologiques faisant varier le débit sanguin, la [C] en protéines, les volumes liquidiens et la proportion masse maigre /masse grasse ; sans omettre les interactions médicamenteuses par compétition vis-à-vis de la fixation tissulaire.

- **Distributions particulières**

Passage dans le système nerveux central (SNC) : l'existence de la barrière hémocéphalique (BHE), formée de cellules fortement jointives, s'oppose aux passages des substances au niveau du SNC. Seules les molécules hautement liposolubles peuvent la traverser ; les mécanismes pouvant être passifs, facilités ou actifs. Cette barrière devient plus perméable en cas d'inflammation (méningites).

Passage trans-placentaire : le placenta est un mauvais filtre pour le médicament, il se développe au fur et à mesure de l'évolution de la grossesse, sa surface grandit et sa vascularisation s'enrichit favorisant ainsi le passage fœto-maternel des médicaments ; il ne bloque que les molécules de très grande taille moléculaire (héparine, insuline, curares). Le mécanisme de passage est généralement passif (le transport actif concerne les acides aminés et les électrolytes).

Il est important de connaître les risques pour le fœtus (malformations, anomalies fonctionnelles, toxicité périnatale), avant de prescrire un médicament à une femme enceinte.

Notion de réservoir de médicament : certains tissus peuvent fixer et stocker, de manière prolongée, certains médicaments. L'accumulation dans les tissus se fait par fixation intracellulaire, par ionisation intracellulaire ou par séquestration lipidique ; avec un éventuel relargage du médicament et maintien de son effet ou apparition d'effets indésirables. **Exp :** tétracyclines (os et dents), iode (thyroïde), amiodarone (cornée de l'œil).

Phénomène de redistribution : à partir des sites de fixation initiaux, le médicament peut subir une redistribution vers d'autres sites causant la disparition rapide de l'effet du médicament ; ceci est observé lorsque le médicament est face à deux tissus, l'un de forte vascularisation et de faible affinité, l'autre de faible vascularisation et de forte affinité. La diffusion vers le premier tissu est favorisée dans un premier temps puis une redistribution est faite vers le second tissu.

Exp : thiopental utilisé comme anesthésique général à durée d'action rapide distribué au SNC puis au tissu adipeux.

III- METABOLISME DES MEDICAMENTS

III-1- Définition

Processus de biotransformation des médicaments (modifications chimiques) au sein de l'organisme sous une action enzymatique pour former des substances hydrosolubles plus faciles à éliminer : les métabolites.

Un médicament peut subir plusieurs biotransformations aboutissant à la formation de plusieurs métabolites comme il peut ne pas être métabolisé et éliminé sous forme inchangée. Le métabolisme est un facteur dont peut dépendre l'élimination.

- **Sites de métabolisation**
- **Sites tissulaires** : principalement le foie, le rein, les poumons, l'intestin, les glandes surrénales, la peau et le plasma.
- **Sites subcellulaires** : les mitochondries (MAO : monoamine oxydases), le cytosol (protéases) et les microsomes du réticulum endoplasmique (cytochromes P450).
- **Caractéristiques des métabolites**

Sur le plan chimique

- Structures différentes
- Moins lipophiles et moins résorbés
- Plus hydrophiles, facilement excrétés

Sur le plan pharmacologique : plusieurs cas de figure :

- 1- **métabolite inactif à partir de médicament actif**: Phénobarbital qui se transforme en P-hydroxyphénobarbital
- 2- **métabolite actif à partir de médicament actif**: Carbamazépine se transformant en époxy-carbamazépine/ codéine se transformant en morphine.
- 3- **métabolite actif à partir de médicament inactif (Prodrogues)** : Spironolactone qui se transforme en Canrenone/ phénacétine qui donne le paracétamol.
- 4- **métabolite réactif**: Paracétamol qui donne le N acetyl parabenzoquinoneimine ou l'isoniazide qui donne le l'acétylhydrazine (métabolites hépto-toxiques).

III-2- Voies métaboliques

Deux phases : phase I : réactions de fonctionnalisation : OH, COOH, SH, O₂, NH₂.
Et phase II : réactions de conjugaison à des agents endogène.

Ces deux phases peuvent être totalement indépendantes ou bien se succéder pour un même médicament.

Réactions de phase I

Modification des structures primaires des médicaments aboutissant à des métabolites actifs inactifs ou toxiques. Les métabolites formés sont des molécules plus polaires comportant des sites de conjugaison pour la phase II. C'est une phase non obligatoire ; les médicaments peuvent d'emblée subir la phase II du métabolisme.

Les réactions de la phase I regroupent :

- ▣ l'oxydation par les monooxygénases (CYTP450), monoamine oxydases et déshydrogénases.
- ▣ La réduction : via les réductases.
- ▣ L'hydrolyse par les estérases.

Les réactions d'oxydation sont les plus rencontrées, elles font intervenir l'O₂ et des transporteurs d'e- (NADPH et Cyt P450) ainsi que des enzymes de la famille des mono oxygénases

La nomenclature des enzymes obéit au système suivant : CYP /famille (1-4) /sous famille (A-F) / gène et allèle variant (20 groupes) / allèle variant (* numéro). **Exp** : CYP2D6*4. Le CYP3A4 est le type le plus impliqué dans la biotransformation des médicaments (50% des médicaments), suivi par le CYP2C9, CYTP2D6, CYP2C19 et CYP1A2

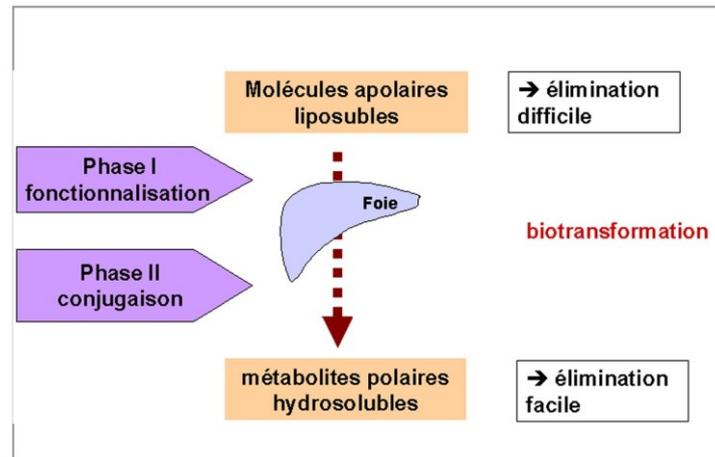
Réactions de phase II

Réactions de conjugaison aux acides organiques donnant lieu, généralement, à des métabolites inactifs hydrosolubles (glucuroconjugaison, sulfoconjugaison, acétylation, mercaptoconjugaison...).

III- 3- Facteurs de variation du métabolisme

Facteurs physiologiques : l'âge (immaturité hépatique) et le sexe (activité plus importante ou moins importantes de certaines enzymes chez la femme).

Facteurs pathologiques : insuffisance hépatique chronique, insuffisance rénale chronique (biotransformation prioritaire des déchets), dysthyroïdies (↑ou↓ du métabolisme), brulures (↑du métabolisme durant la phase de reconstitution tissulaire).



Facteurs environnementaux : alcool, tabac, alimentation (jus de pamplemousse)

Facteurs génétiques ou polymorphisme génétique : l'activité de certaines voies métaboliques est contrôlée génétiquement (acétylation et les voies du CYP450). L'efficacité du métabolisme varie selon les individus et on distingue des métaboliseurs lents et des métaboliseurs rapides.

Interactions médicamenteuses : par compétition, induction ou inhibition

L'induction enzymatique : stimulation de la synthèse ou de l'activité de certaines enzymes (CYP450**) par des médicaments, augmentant le métabolisme des médicaments associés aux inducteurs avec risque d'échec ou de toxicité.

Exp : antiépileptiques (Carbamazépine, Phénobarbital), anti-infectieux (rifampicine, efavirenz), Millepertuis, tabac et alcool. Certains médicaments sont des auto-inducteurs (carbamazépine, phénylbutazone).

L'inhibition enzymatique : inhibition des enzymes par certains médicaments, certains médicaments ont des métabolites inhibiteurs enzymatiques.

Exp : Antibiotiques (érythromycine, josamycine, isoniazide), inhibiteurs de la sécrétion gastrique (Cimétidine, oméprazole), antifongiques (Miconazole, Kétoconazole), anti-rétroviraux (Ritonavir) et jus de pamplemousse.

IV- EXCRETION DES MEDICAMENTS

IV-1- Définition

Phénomènes et processus permettant l'épuration du médicament hors de l'organisme. Elle concerne aussi bien le médicament sous forme inchangée que les métabolites.

Le processus d'élimination d'un médicament englobe, à la fois, les phénomènes d'excrétion (essentiellement rénale et biliaire) et de métabolisme.

L'excrétion s'effectue par plusieurs organes : reins, tube digestif, poumons, peau....., différents mécanismes de transport (passif, actif, facilité) y interviennent. Elle est influencée par les mêmes facteurs conditionnant la résorption et la diffusion: pH, pKa, ionisation, débit, taille moléculaire.....

IV-2- Excrétion rénale

Les médicaments sont excrétés par trois processus à travers les différents segments du néphron :

- Filtration glomérulaire
- Sécrétion tubulaire
- Réabsorption tubulaire

Excrétion rénale : filtration + sécrétion - réabsorption

La filtration glomérulaire : filtre semi perméable pour:

- Les molécules de $PM < 68000$
- Les médicaments sous forme libre
- Les molécules ayant un certain degré d'hydrophilie
- Dépendance du débit sanguin.

La sécrétion tubulaire : deux systèmes de transport, un pour les acides faibles et l'autre pour les bases faibles

Lieu	Mécanisme	Molécules concernées	Caractéristiques
Tube contourné proximal	Actif : transporteurs + énergie	Ionisées et hydrosolubles Sous forme libre ou liée (Molécules non filtrées)	Saturation des transporteurs Possibilité d'inhibition et de compétitions (interactions médicamenteuses)

Exemple de compétition :

- Probenécide inhibant la sécrétion de la pénicilline G: prolongation de l'effet de celle-ci
- Sels de lithium+ diurétiques
- Aminosides diurétiques

La réabsorption tubulaire :

Lieu	Mécanisme	Molécules concernées	Caractéristiques
Partie terminale du tubule proximal	Passif	Liposolubles, non ionisées	Dépendance du pKa et du pH urinaire (4.5-7.5)
Anse de Henley****	Actif	Mdcts de structure proche des substances endogènes	Influence des modifications du pH urinaire
Tubule distal			

La réabsorption tubulaire : dépend du pH urinaire :

- \uparrow pH : favorise l'élimination des acides en les ionisant et empêchant leur réabsorption

Ex: alcalinisation des urines par les bicarbonates lors de l'intoxication au phénobarbital

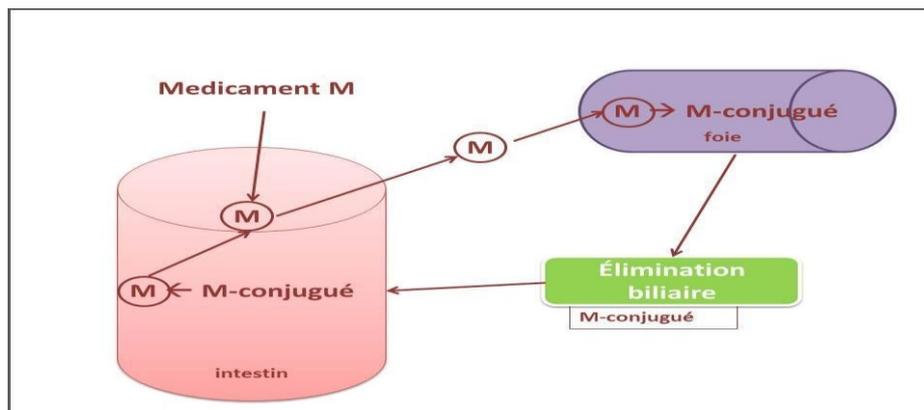
- \downarrow pH : favorise l'élimination des bases en les ionisant et empêchant leur réabsorption

Les facteurs de variation de l'excrétion rénale sont principalement : l'âge, l'insuffisance rénale, les variations de pH urinaire et les interactions médicamenteuses.

IV-3- Excrétion par d'autres voies

Excrétion biliaire : se fait par un mécanisme passif quand les concentrations plasmatiques sont supérieures aux concentrations biliaires et par un mécanisme actif dans le cas contraire. Des phénomènes de saturation et de compétitions sont observés.

Elle est favorisée pour les molécules à $PM > 300\text{Da}$ (mdcts conjugués), de grande polarité et en partie ionisables. Les médicaments peuvent voir leur durée de séjour prolongée en subissant un cycle entero-hépatique ; où le médicament excrété par la bile se retrouve de nouveau sous forme libre suite à l'action de la β glucuronidase intestinale et subit une réabsorption intestinale pour regagner de nouveau la circulation générale.



Excrétion salivaire : se fait par diffusion passive (pK_a , ionisation, liposolubilité) avec excrétion de la forme libre. Le mécanisme actif concerne certains médicaments comme : Li, phénytoïne, ATB. Permet le dosage des médicaments dans la salive (rapport entre concentration salivaire et plasmatiques relativement constant), des effets indésirables type coloration de la salive sont observés dans certains cas.

Excrétion gastro-intestinale : mécanisme passif ; excrétion partielle des bases faibles dans l'estomac et excrétion intestinale (fécale) direct sans absorption (mdcts à effet local) ou après passage dans la circulation systémique.

Excrétion pulmonaire : concerne les substances gazeuses et volatiles, pouvant même à l'origine de l'effet pour certains produits. Ex : huiles essentielles et camphre pour le traitement d'appoint des affections respiratoires.

Excrétion lactée : voie accessoire, passage passif ou actif, les bases faibles, de petite taille, liposolubles et faiblement liées aux protéines plasmatiques, sont préférentiellement excrétées dans le lait maternel, le risque chez le nouveau-né est à évaluer.

Excrétion sudorale, lacrymale et par les phanères